ÉCOLE NATIONALE VÉTÉRINAIRE DE TOULOUSE

ANNÉE 1947 N° 12

SULFAMIDES & SULFAMIDÉMIE

Application de la Sulfamidémie du Corps 2090 R. P. à l'établissement, chez le Cheval, de la posologie de ce dérivé

THÈSE DE DOCTORAT VÉTÉRINAIRE

soutenue publiquement en Juillet 1947

devant la Faculté Mixte de Médecine et de Pharmacie de Toulouse

PAR

Jean POUL

Né le 14 Juin 1921, à Moyeuvre-Grande (Moselle)

JURY

Président : M. TAPIE, Professeur à la Faculté de Médecine de Toulouse.

Assesseurs : M. DARRASPEN, Professeur de Pathologie Médicale à l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse.

M. LASSERRE, Professeur de Pathologie Chirurgicale à l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse.

CAEN

IMPRIMERIE CAENNAISE, 16, rue Froide

1947

ÉCOLE NATIONALE VÉTÉRINAIRE DE TOULOUSE

ANNÉE 1947 N° 12

SULFAMIDES & SULFAMIDÉMIE

Application de la Sulfamidémie du Corps 2090 R. P. à l'établissement, chez le Cheval, de la posologie de ce dérivé

THÈSE DE DOCTORAT VÉTÉRINAIRE

soutenue publiquement en Juillet 1947

devant la Faculté Mixte de Médecine et de Pharmacie de Toulouse

PAR

Jean POUL

Né le 14 Juin 1921, à Moyeuvre-Grande (Moselle)

JURY

Président : M. TAPIE, Professeur à la Faculté de Médecine de Toulouse.

Assesseurs : M. DARRASPEN, Professeur de Pathologie Médicale à l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse.

M. LASSERRE, Professeur de Pathologie Chirurgicale à l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse.

CAEN

IMPRIMERIE CAENNAISE, 16, rue Froide

1947

MINISTÈRE DE L'AGRICULTURE

ÉCOLE NATIONALE VÉTÉRINAIRE
DE TOULOUSE

Personnel Enseignant

Directeurs honoraires	MM.	MARTIN.
		CUILLÉ.
Professeur honoraire		LECLAINCHE.
Directeur		PONS.

Professeurs

Chimie et Pharmacie	N...
Anatomie	FLORENTIN.
Physiologie	N...
Anatomie Pathologique, Inspection des viandes	LOMBARD.
Parasitologie	BRIZARD.
Médecine	DARRASPEN.
Chirurgie	LASSERRE.
Pathologie du Bétail	BERTHELON.
Maladies Microbiennes	N...
Zootechnie	PONS.

Agrégés

Anatomie	BENOIT.
Médecine	FLORIO.
Zootechnie	LADRAT.

Chefs de Travaux

Chimie et Pharmacie	GODFRAIN.
Chirurgie	PUGET.
Pathologie du Bétail	TOURNUT.

Assistants

Anatomie Pathologique		ROLAND.
		DUVALLET.
Parasitologie		MARCILLAUD.
Médecine		JUTEAU.
	Mlle	SYKES.

Cours Complémentaires

Pisciculture et maladies des poissons	M. SECONDAT.

La Faculté et l'Ecole déclarent n'être pas responsables des opinions émises par les candidats (délibération de la Faculté en date du 10 mai 1891 et du Conseil de l'Ecole en date du 13 juin 1924).

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

A la mémoire de mon GRAND-PÈRE

A MON ONCLE ET A MA TANTE

Témoignage d'affection et de reconnaissance.

A TOUS LES MIENS

A M. LE PROFESSEUR JEAN TAPIE

Professeur de Clinique Médicale

Officier de la Légion d'Honneur

Qui nous a fait le très grand honneur d'accepter la Présidence du Jury de notre thèse.

Hommages respecteux.

A MES JUGES

A M. le Professeur DARRASPEN

Professeur de Pathologie Médicale à l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse

Chevalier de la Légion d'Honneur

Qui nous a toujours réservé le meilleur accueil dans son laboratoire et nous a aidé de ses conseils.

A M. le Professeur LASSERRE

Professeur de Pathologie Chirurgicale à l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse

Chevalier de la Légion d'Honneur

Hommages respectueux.

A tous mes Maîtres de l'Ecole de Toulouse

A M. J.-C. GODFRAIN

Chef de Travaux de Chimïe à l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse

Qui par ses conseils éclairés nous a permis de mener à bien ce modeste travail. Qu'il trouve ici le faible témoignage de notre profonde gratitude.

INTRODUCTION

C'est journellement que les dérivés sulfamidés sont utilisés dans la médecine des animaux et la liste des auteurs vétérinaires qui n'ont qu'à se louer de leur activité thérapeutique s'allonge de jour en jour. Aussi a-t-on beaucoup écrit sur la sulfamidothérapie et notre intention n'est pas de revenir en les synthétisant sur un grand nombre de points connus de tous.

Le métabolisme des dérivés organo-soufrés et leur mode d'action nous sont à l'heure actuelle bien connus et si la connaissance du cycle d'un médicament dans l'organisme aide bien souvent à préciser son mécanisme d'action et est toujours primordiale pour régler sa posologie et prévenir les accidents qui peuvent résulter de son administration, il est cependant à remarquer que la posologie des dérivés sulfamidés est encore, en médecine vétérinaire, assez mal fixée et varie parfois considérablement avec les auteurs.

On connaît certes les principes majeurs de toute thérapeutique sulfamidée et en particulier on sait qu'il faut agir précocement et à dose massive, mais cette « dose massive » est mal fixée. Sur quoi se baser pour la préciser sinon sur la quantité du médicament utilisé que l'on retrouve dans l'organisme ? Or, avant d'être répartis dans les différents tissus, les sulfamidés passent dans le sang qui est chargé de les véhiculer et de les distribuer à tous les organes. Quoique la teneur du sang en sulfamide ne soit pas le reflet exact de leur sort dans l'organisme car la notion de transit des organo-soufrés se modifie de plus en plus au profit d'un stockage électif dans certains organes de prédilection, on conçoit tout de même la grosse importance de la sulfamidémie, surtout du point de vue clinique. Les sulfamidés sont en effet des médicaments qui, sans être dangereux, n'en sont pas moins responsables d'accidents graves, accidents d'intoxication ou d'intolérance surtout, facilement évitables si l'on connaît exactement le sort du médicament dans l'organisme et les possibilités de retention. La connaissance de la sulfamidémie permet en effet :

— d'augmenter ou de diminuer la posologie suivant l'absorption et l'élimination, tout en restant entre les limites d'un taux sanguin minimum efficace et d'un taux sanguin maximum, dangereux.

— de suivre pas à pas l'action du médicament et de ne pas poursuivre inutilement un traitement inefficace.

— d'éviter les accidents dus à des différences d'absorption et d'élimination qui, parce qu'individuelles et dues au « terrain » sont imprévisibles et qu'il ne sera plus possible alors de considérer comme des échecs de la sulfamidothérapie.

— en un mot d'utiliser les sulfamidés scientifiquement et en toute connaissance de cause et non plus à l'aveuglette.

Nous avons divisé notre travail en deux parties.

La 1re partie qui comprend :

1) l'absorption des sulfamidés.

2) leur sort dans le sang, les modifications du sang causées par leur présence et les accidents sanguins dont ils sont responsables.

3) la fixation tissulaire des organo-soufrés et ses variations.

4) quelques mots sur l'élimination.

5) enfin la grosse importance de la sulfamidémie et son taux minima efficace, basé sur le mécanisme d'action de ces dérivés.

Dans la 2e partie, nous avons essayé d'appliquer ceci au Thiazomide ou corps 2090 RP et à trouver, chez le cheval, par l'étude systématique de la sulfamidémie après administration de doses connues, la posologie rationnelle de ce dérivé sulfamidé. Nous avons donc envisagé :

6) le Thiazomide du point de vue chimique et pharmacodynamique.

7) les différentes méthodes de dosages des dérivés sulfamidés dans le sang.

Quelques observations personnelles faites à la clinique médicale de l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse pendant l'année scolaire 1945-46 nous permettront non pas de conclure à une posologie bien définie du Thiazomide dans l'espèce cheval, nos observations étant trop peu nombreuses pour cela, mais d'indiquer dans quel sens il faudrait poursuivre des recherches, qui dépassent le cadre d'une thèse, pour arriver à ce résultat.

PREMIÈRE PARTIE

SULFAMIDES & SULFAMIDÉMIE

IMPORTANCE DE LA SULFAMIDÉMIE

Absorption des sulfamidés.

Nous verrons que des recherches récentes ont infirmé cette hypothèse et de plus en plus la notion de simple transit des dérivés organo-soufrés au sein de l'organisme se modifie.

L'assimilation des sulfamidés dans l'organisme est très rapide ainsi que le prouve leur mise en évidence précoce dans le sang et depuis Marshall tous les auteurs sont d'accord pour considérer les sulfamidés comme des produits particulièrement diffusibles, au même titre, à peu près, que l'urée et l'alcool. Cependant (Thèse Poirier-Coutansais, 1941), nous verrons que cette notion n'est pas exacte.

En médecine humaine, de nombreux travaux affirment cette grande diffusibilité des composés organo-soufrés. Après administration d'une dose unique de 1 gramme, on décele le produit dans le sang parfois à la fin de la première heure, tout au moins de la deuxième. La concentration maxima est obtenue entre la 2e et la 4e heure puis la sulfamidémie baisse et l'on ne retrouve guère que des traces durant le 3e jour.

Avec des doses répétées moyennes : 3 grammes de Dagénan dans la journée, Durel note une sulfamidémie vespérale de 6 mgr et matinale de 3 mgr. Ce « creux de la nuit » peut être évité et l'on obtient une sulfamidémie constante en réfractant minutieusement les prises durant toute la durée du nychthémère. Dans

ces conditions, il y aurait une certaine proportionnalité entre la valeur de la sulfamidémie et la dose ingérée et l'on peut admettre, avec Durel que, lors d'un traitement subcontinu, *le nombre de milligrammes pour* 100 *cc. de sang est un peu supérieur au nombre de grammes du médicament administré la veille.* Ceci d'ailleurs ne semble exact que pour des doses moyennes et une augmentation notable de la posologie n'entraîne pas forcément une augmentation parallèle de la sulfamidémie.

Il faut par ailleurs tenir compte de certains facteurs extrinsèques qui augmentent ou diminuent la rapidité de l'absorption. Lucas et Mitchell ont montré que l'absorption du sulfamide est activée par l'ingestion massive d'eau mais il en résulte une augmentation de la diurèse d'où une élimination exagérée qui s'oppose à la persistance d'une forte sulfamidémie.

Un régime alcalin augmente considérablement l'absorption et Durel a pu constater une variation de la sulfamidémie du simple au double après ingestion de 1 gramme de Dagénan seul ou accompagné de 5 grammes de bicarbonate de soude.

L'influence du régime alimentaire ne serait pas non plus à négliger si l'on en croit Lillie et Stohlmann qui notent, chez des sujets ingérant une alimentation riche en albuminoïdes une sulfamidémie plus faible que chez ceux soumis à un régime dépourvu de protides.

La sulfamidémie varie considérablement avec la voie d'administration. Si le médicament est injecte *par voie intra-veineuse,* la concentration est évidemment maxima au moment de l'injection puis décroit très rapidement pendant le 1er quart d'heure, se maintient assez forte jusque vers la 4^{e} heure et diminue progressivement jusqu'à la 20^{e} heure où l'on ne trouve plus trace du produit.

Par voie intramusculaire, la sulfamidémie croit progressivement et rapidement ; elle est maxima à la fin de la première heure puis decroit assez rapidement, un peu plus vite que si l'administration a été faite *per os.*

En solutions huileuses ou en suppositoires administrés *par voie rectale,* la sulfamidémie est inconstante, en général moins élevée que *per os* ou injectés.

La diffusibilité reste encore grande si l'on applique *localement* la poudre de sulfamide au niveau des plaies. Cependant Legroux et Nitti, Levaditi et Bréchot, Lenormant et Legroux, au cours de la guerre, ont prouvé que la sulfamidémie restait faible car la

totalité du médicament n'est pas absorbée dans le même temps. Par contre, au cours du traitement de plaies pénétrantes de l'abdomen, la résorption au niveau du péritoine est beaucoup plus rapide et plus massive et Deez, dans ce cas, a pu observer une sulfamidémie de 19,5 mmgr. % après incorporation de 20 grammes de poudre de sulfamide.

Il y a lieu enfin de signaler de grandes différences individuelles dont les mieux connues tiennent à l'âge et au poids. Ainsi, la sulfamidémie peut être trop élevée s'il s'agit de vieillards aux émonctoires trop paresseux ou s'il s'agit de nephrétiques mais elle peut être trop basse lors de vomissements pouvant empêcher la retenue de la dose totale, si l'absorption intestinale est insuffisante ou l'élimination rénale trop grande; il peut y avoir blocage au niveau du foie ou du système réticulo-endothélial ou exagération de l'acétylation qui rend inactive une partie du sulfamide ingéré. Jean Cottet signale le cas d'un malade de 15 ans présentant un syndrôme infectieux aigu grave et qui avait été soigné depuis 4 jours avec 8 grammes de Septoplix et dont la sulfamidémie était de 15 mmgr. %. C'est un exemple de rétention sulfamidée et l'étude de la sulfamidémie a indiqué immédiatement qu'il était inutile d'augmenter la dose. A l'opposé, le même auteur signale un malade à méningite cérébro-spinale chez lequel il a fallu 15 gr. par jour de sulfanilamide pour obtenir une sulfamidémie de 10 mmgr. %. Ici, il s'agit d'un exemple d'insuffisance sulfamidée dépistée grâce aux dosages sanguins de sulfamide.

En médecine vétérinaire, peu de travaux ont vu le jour en France sur le passage dans le sang des différents composés organo-soufrés. C'est surtout aux Américains que nous devons nos connaissances à ce sujet et l'on note avec un peu d'amertume que ces auteurs ont publié leurs recherches en mars 1939 (W. T. Miller et collaborateurs) ou en 1941 (Keeley).

W. T. Miller, C. K. Mingle, F. M. Murdock et J. O. Heishmann (*Journal of the Veterinary Medical Association,* mars 1939), étudiant les effets de la sulfanilamide sur des vaches infectées par Brucella, ou atteintes de mammites streptococciques, recherchent la quantité de produit qui passe dans le sang, en effectuant leurs dosages par la méthode de Fuller.

Expérience I. — Vache N° 9933, 416 kg. On administre, à la sonde et dissous dans l'eau 0 gr. 6 de sulfanilamide par kg. soit 250 gr., puis rien pendant 48 heures.

A 9 h. du matin le 3e jour, seconde dose de 85 gr.

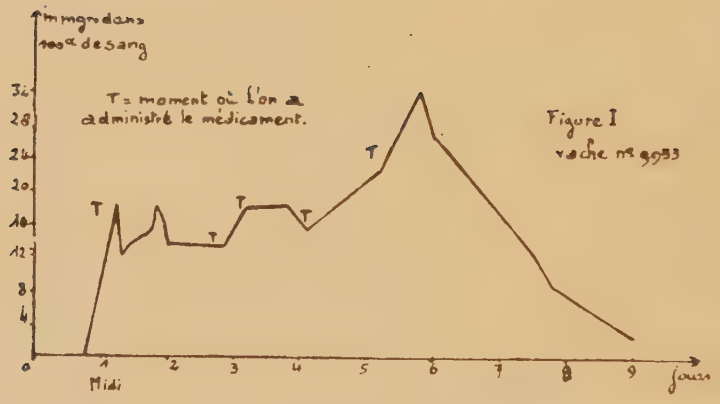
A 4 h. de l'après-midi le même jour, 3e dose de 45 gr.

Soit : 130 gr.

Chacun des 2 jours suivants on donne 175 gr. à 4 heures de l'après-midi.

Cette vache a donc reçu, en 6 jours : 250 + 130 + 175 = 555 + 175 = 730 gr. de sulfanilamide.

Le sang est recueilli, pour les dosages, heure par heure dans les premières 24 heures, 3 fois par jour les jours suivants et l'on obtient la courbe suivante :



Concentrations de la Sulfanilamide dans le sang de la vache n° 2075

Date	Heure	Dose administrée (gr.)	Mmgr. de sulfanilamide dans le sang
23 mai	7	180	
—	8		2,256
—	9		3,916
—	10		5,356
—	11		8,62
—	12		9,04
—	13		9,61
—	14		10,71
—	15		10,00
—	16		10,63
—	18	90	9,68
—	20		12
—	22		12,50
—	24		15,46
24 mai	2		11,54
—	4		14,42
—	6	90	13,88
—	13		16,12
—	18	90	12,60
25 mai	6	90	15,15
—	12		20,00
—	18	67,5	22,06
26 mai	6	67,5	21,42
—	18	67,5	17,34
27 mai	6	67,5	18,08
—	18	75	19,74
28 mai	6	75	20,00
—	18	75	23,45
29 mai	8		23,82
—	18		17,67
30 mai	8		10,34
—	18		7,65
31 mai	8		3,920

3 heures après l'administration de la 1re dose on observe une sulfamidémie de 10 milligrammes par 100 cc. de sang, concentration qui se maintient ensuite supérieure à 10 mmgr. sans médication postérieure durant 48 heures. La concentration s'élève ensuite à plus de 15 mmgr après administration de la deuxième et de la troisième dose mais montre quelques tendances à baisser après administration de la 4e dose. Après la 5e et dernière administration une concentration un peu supérieure à 30 mmgr. fut atteinte. En résumé, après un traitement conduit de cette façon on maintint la sulfamidémie au-dessus de 20 mmgr. pour 100 cc. de sang pendant un peu moins de 48 heures, au-dessus de 10 mmgr. pendant 6 jours.

Expérience II. — Vache N° 2075, 450 kg. 0 gr. 4 par kg. soit 180 gr. comme 1re administration, puis 0 gr. 2 par kg. soit 90 grammes pour les 4 doses suivantes, l'administration du médicament étant faite de la même façon que dans l'expérience I. La sulfamidémie ayant atteint la valeur de 20 mmgr. pour 100 cc. de sang, on ne donna, les 4 fois suivantes que 0 gr. 15 par kg. soit 67 gr. 5. Les 3 dernières administrations furent de 75 gr. Cette vache reçut donc, en 6 jours 180 + 360 + 270 + 225 = 1.035 gr. de sulfamide, répartis en 13 fois.

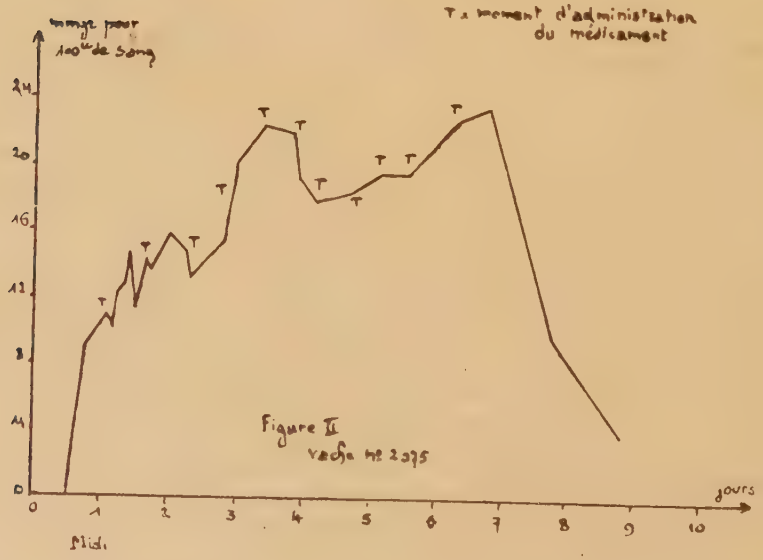
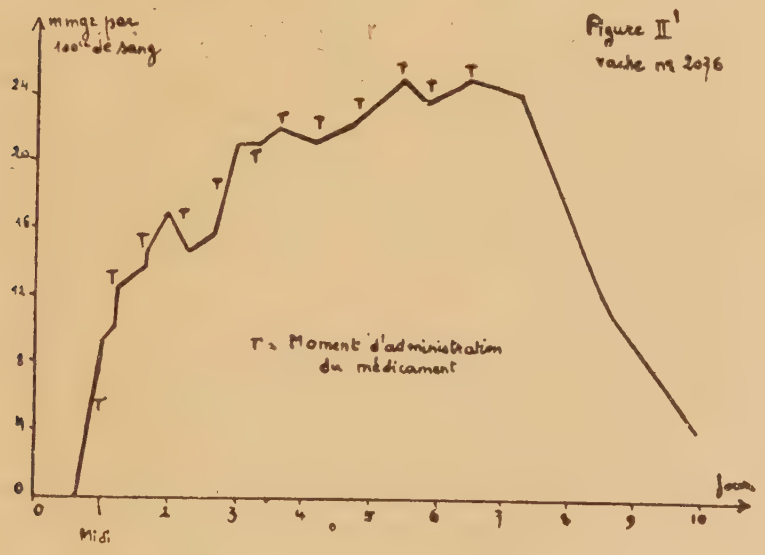


Figure II
Vache n° 2075

Une concentration minima de 10 mmgr. par 100 cc. de sang fut atteinte en 8 heures, c'est-à-dire dans un temps sensiblement plus long que dans l'expérience I. La température rectale de la vache s'éleva et, pendant la période où elle fut la plus élevée, la sulfamidémie fut de 19 mmgr. La concentration maxima fut 23 mmgr.

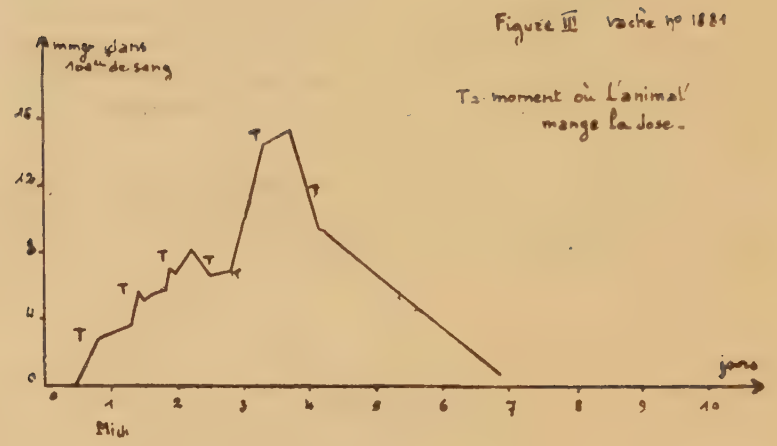
Expérience III. — Vache N° 2076, 500 kg. Dose initiale : 200 gr. de sulfanilamide soit 0 gr. 4 par kg., administrés à la sonde, comme dans les autres cas, puis 100 gr. soit 0 gr. 2 par kg.,



4 fois consécutives, toutes les 12 heures. On réduisit ensuite la dose à 75 gr., à cause d'une sulfamidémie assez forte (figure II) et cette dose fut capable de maintenir et même d'élever la sulfamidémie. Pour la vache 2075 et la vache 2076, les courbes obtenues sont à peu près identiques sauf une sulfamidémie un peu plus élevée qui fut atteinte chez la vache 2076.

Expérience IV. — Vache N° 1881. L'administration du médicament, ici, n'est plus faite à la sonde et la sulfanilamide est donnée mélangée à du grain. L'animal prit sans hésitation les 6 premières doses mais refusa la 7e qu'il ne mangea que 12 heures plus tard.

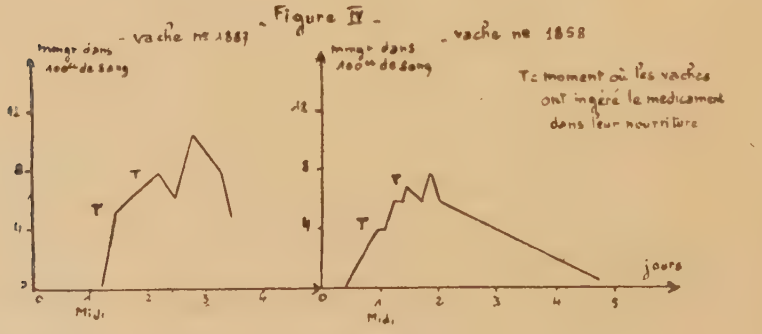
L'étude de la courbe (figure III) nous montre qu'il faut ici



2 jours et demi pour atteindre une sulfamidémie minima de 10 mmgr. et que ce taux est maintenu pendant 24 heures.

[60 grammes toutes les 12 heures dans 4 livres anglaises de barbotage].

Expérience V. — On avait administré à une vache, N° 1858, en même temps qu'à la vache N° 1881, 90 gr. de sulfanilamide dans un barbotage. Après 2 doses, cette vache refusa de prendre toute nourriture contenant le médicament. Les auteurs, pour se rendre compte si ce refus était propre à cette vache utilisent alors une 2e vache, la vache N° 1887 qui elle aussi, après en avoir ingéré deux doses, refuse tout barbotage contenant le médicament. Les résultats (figure IV) montrent la grosse importance de l'individualité dans la thérapeutique sulfamidée ; ces 2 vaches



recevant la même dose de médicament et étant approximativement de même poids, présentent des différences considérables quant à leur sulfamidémie.

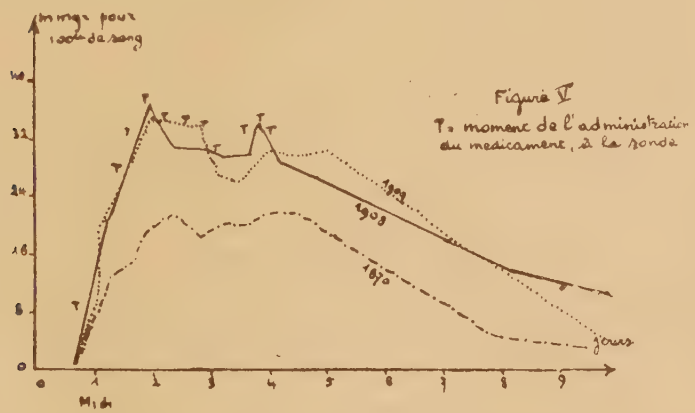
Expérience VI. — Il s'agit de 3 vaches, N°s 1870, 1908 et 1909 dont la sécrétion lactée n'était pas encore établie, étudiées par le Dr Dollahite du « Pathological Division of the Bureau of Animal Industry ». Chez ces vaches sèches, la concentration paraît acquérir plus rapidement une valeur plus élevée et s'y maintenir plus longuement.

La vache 1870 reçoit 0 gr. 4 par kg. soit : 184 gr. 6.

La vache 1908 reçoit 0 gr. 5 par kg. soit : 255 gr. 5.

La vache 1909 reçoit 0 gr. 6 par kg. soit : 340 gr. 8.

Après cette première dose, chaque animal reçoit ensuite 0 gr. 1 par kg. toutes les 8 heures, l'administration du médicament se faisant à la sonde stomacale après mélange avec de l'eau. On remarque des différences dans la sulfamidémie de ces différentes vaches :



La vache N° 1870 reçut une dose totale inférieure de 26 % à celle de la vache 1909 et sa sulfamidémie ne fut qu'un peu supérieure à la moitié de la vache 1909 alors que le sang des deux animaux ne contenait plus de sulfamide après le même temps.

La vache 1908, elle, reçut environ 16 % de moins que la vache 1909 mais la teneur de son sang en sulfanilamide, dans le même temps, fut un peu supérieure à celle de cette dernière. Le sulfa-

mide, d'ailleurs, est dosable plus longtemps dans le sang de 1908 que dans celui de 1909.

Que conclure de ces travaux ? — En déterminant le taux de sulfanilamide dans le sang de 6 vaches laitières et de 3 vaches dont la sécrétion lactée n'est pas encore établie on trouve qu'une concentration minima de 15 milligrammes par 100 cc. de sang est obtenue grâce à une dose initiale de *0 gr. 4 par kg. soit 40 grammes par 100 kg. de poids vif.* Ce taux peut être maintenu par des doses de 0 gr. 15 à 0 gr. 2 par kg., administrées à 12 heures d'intervalle. Ces doses peuvent paraître extraordinaires par comparaison avec celles que donnent la plupart des auteurs vétérinaires et aussi par comparaison avec celles indiquées en médecine humaine. On pourrait de plus objecter que le « but économique » que doit toujours viser le vétérinaire praticien est manqué s'il faut par exemple donner à 1 vache de 500 kg., 200 grammes de sulfamide comme dose initiale.

A ceci on peut répondre que nous avons affaire à des animaux dont le comportement vis-à-vis des dérivés organo-soufrés n'est peut-être pas le même que celui de l'homme et qui plus est dans le cas particulier où nous sommes placés, ce sont des ruminants que la conformation spéciale de leur tube digestif classe dans une catégorie à part.

Quant au but économique de la médecine vétérinaire, n'est-il pas aussi bien atteint par un traitement court mais à doses massives que par un traitement à doses moyennes mais beaucoup plus long ? Ceci n'est d'ailleurs qu'une application du mode d'action des sulfamides qui ne sont efficaces que dans un traitement précoce, à dose massive et peu prolongé.

L'expérience IV de la vache N° 1881 nous montre de plus que l'administration du médicament à la sonde est préférable au mélange du produit avec la nourriture, ceci en faveur de la précocité du traitement, la sulfamidémie utile étant obtenue en 3 à 8 heures dans le premier cas (expériences I, II, III), en 2 jours et demi dans le 2e cas (expérience IV).

Il apparaît de plus que les vaches sèches, dont la sécrétion lactée n'est pas encore établie, concentrent davantage la sulfamide dans leur sang où le taux de celle-ci, de plus, diminue plus lentement. Ceci est probablement dû au passage du médicament dans le lait chez les laitières, à un taux sensiblement égal à celui où il se trouve dans le sang (W. T. Miller, C. K. Mingle, F. M. Murdock et J. O. Heishmann).

Les auteurs ont de plus noté, après l'administration des doses massives qu'ils ont utilisées une diminution de l'appétit et de la sécrétion lactée ainsi qu'une élévation assez importante de température aussitôt après la fin du traitement.

En Amérique également, Keeley (J. L.) expérimentant sur des chiens, étudie la teneur du sang en sulfanilamide après injection intrapéritonéale de ce médicament. Il utilise des chiens de race commune, pesant 4, 6 et 8 kg. et ne modifie en rien leur habitus, tant du point de vue aliments, boisson que du point de vue activité. L'injection de sulfanilamide est pratiquée à travers la portion supérieure du muscle oblique gauche et la sulfanilamide est dosée, dans le sang prélevé à la veine jugulaire, par la méthode de Marshall. Les échantillons de sang sont prélevés toutes les deux heures après l'injection jusqu'à 12 heures après, le premier dosage étant effectué 15 minutes après l'administration. Pour certains animaux, des dosages ont été effectués 24 et 48 heures après l'injection.

5 animaux reçurent 3 gr. par kg.
2 animaux reçurent 6 gr. par kg.
3 animaux reçurent 1 gr. par kg.
} de sulfanilamide.

Les résultats obtenus sont rassemblés dans le tableau suivant ainsi que dans les figures VI, VII, VIII.

Chien	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J
Poids en kg.	6 kg.	8	6,8	5,5	4,6	6,2	6,8	5,9	5,5	6
Dose administrée	3 gr. par kg.					6 gr. par kg.		1 gr. par kg.		
	o mmgr.	o mmgr.	o mmgr.	o mmgr.	o mmgr.	o mmgr.	o mmgr.	o mmgr.	o mmgr.	o mmgr.
15 min.	0,66	0,84	2,1	2,21	4,2	3,9	3,51	7,5	0,2	4,26
2 h.	3,6	3,75	3,6	4,9	6,3	6,9	5,1	16,7	3	6
4 h.	2,7	2,49	4,5	6,6	4,6	6,7	4,3	18	5,4	7,2
6 h.	2,25	2,13	3	6	4,08	5,1	4,2	15	6,9	8,58
8 h.	1,98	1,8	—	—	—	4,2	2,85	—	7,8	6,6
10 h.	1,32	1,05	1,92	4,5	3,06	3	2,7	6,9	9,9	—
12 h.	1,05	0,99	1,41	3	2,88	1,8	2,28	6,3	4,9	6,4
24 h.	—	—	1,08	2,2	1,5	0,81	0,84	5,7	3,75	1,8
48 h.	—	—	—	—	0,16	—	—	1,11	3	—
	FIGURE VI					FIGURE VII		FIGURE VIII		

L'on remarque immédiatement que, quelque soit la dose administrée ou le poids de l'animal, chez tous on retrouve la sulfanilamide dans le sang 15 minutes après l'injection. Elle est donc très rapidement assimilée et vite distribuée à tous les tissus. Le taux de sulfamide sanguin après 15 minutes est excessivement variable : 0,66 mmgr. par 100 cc. pour le chien A, 4,2 mmgr. pour le chien E, 7,5 mmgr. pour le chien H qui pourtant n'a reçu que 1 gr. par kg. soit 1 dose totale de 5,9 grammes tandis que le chien G, qui a reçu 6 gr. par kg. soit 40 gr. 8 se contente d'une sulfamidémie de 3,61 mmgr. pour 100 cc. de sang. Dans l'ensemble cependant les chiffres les plus hauts sont associés aux doses les plus importantes.

Les concentrations maxima furent observées :

— Sur les 5 animaux ayant reçu 3 gr. par kg. dans les échantillons prélevés 2 heures après l'injection pour trois d'entre eux (A, B, E) avec des valeurs extrêmes variant de 3 mmgr. 6 à 6 mmgr. 3, la moyenne étant 4,99 mmgr. par 100 cc. Chez les chiens C et D les concentrations maxima furent relevées 4 heures après l'injection.

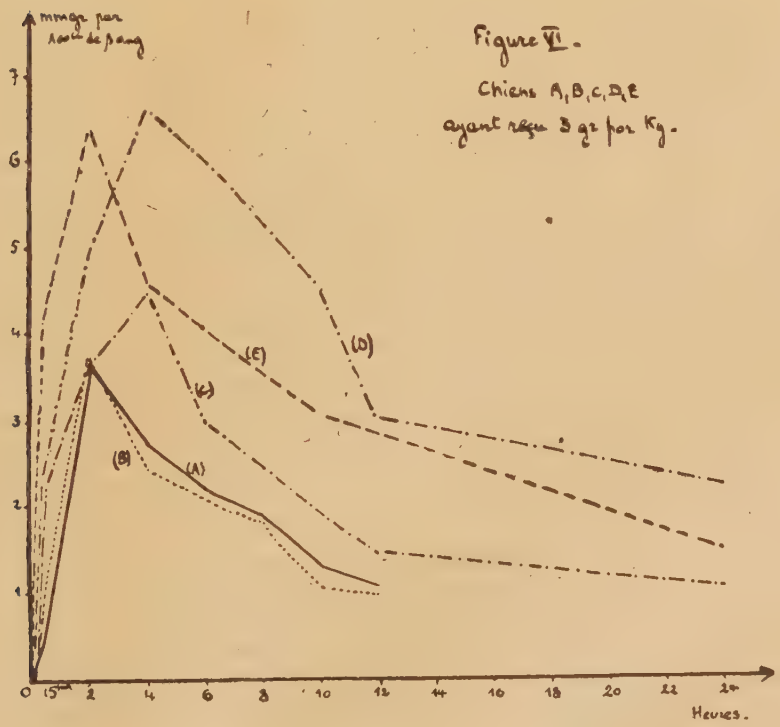
— Chez les 2 animaux ayant reçu 6 gr. par kg., les valeurs maxima de la sulfamidémie se placent également 2 heures après l'injection avec 6 mmgr. et 5 mmgr. 1 soit une moyenne de 6 mmgr. par 100 cc. de sang, sensiblement supérieure à la valeur moyenne maxima des animaux ayant reçu 3 gr. par kg.

— Chez les animaux qui n'ont reçu que 1 gr. par kg., par contre, les concentrations maxima furent beaucoup plus élevées (18 mmgr. pour le chien H, 9 mmgr. 9 pour le chien I et 8 mmgr. 58 pour le chien J) et arrivèrent plus tard (4 heures après l'injection pour H, 10 heures après pour I, 6 heures après pour J).

Que conclure de ces travaux ? — L'individualité joue un rôle prépondérant, ceci arguant en faveur de la thèse qui considère les sulfamidés comme un « médicament scientifique », puisque le chien H qui n'a reçu que 1 gr. de sulfanilamide par kg. soit 5 gr. 9 accuse une sulfamidémie maxima presque 4 fois supérieure à celle du chien G qui a reçu 6 gr. par kg. soit 40 gr. 8. Le contrôle de la sulfamidémie est donc capital dans la conduite d'un traitement sulfamidé, la concentration effective pouvant être atteinte par des doses variant entre elles comme 1 et 6 suivant les individus.

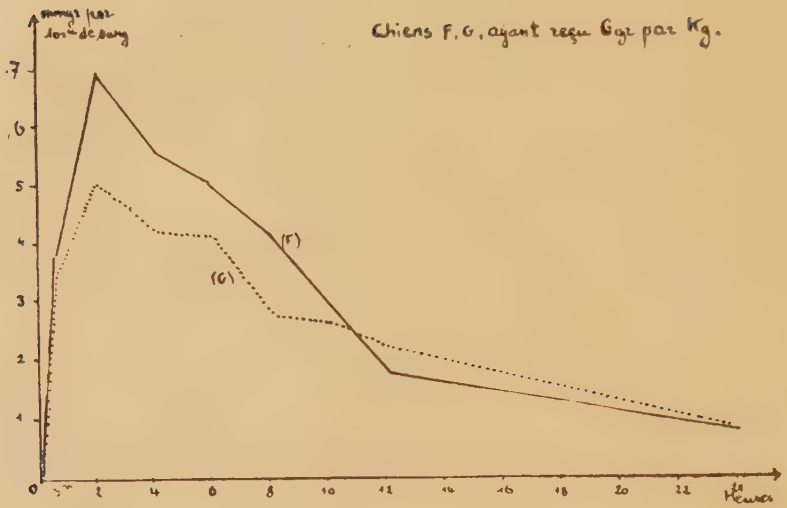
Il est à noter que chez un seul chien (H) la sulfamidémie dépasse 10 mmgr. alors que Marshall, Emerson et Cutting observent une concentration maxima comprise entre 10 et 15 mmgr. 3 ou 4 heures après l'administration *per os* ou l'injection sous cutanée, chez le chien, de 1 gr. par kg. de poids vif. Il est possible que, quand la sulfanilamide est absorbée par voie intrapéritonéale elle soit absorbée incomplètement ou quitte rapidement le courant sanguin à moins que l'excrétion urinaire ou l'absorption par les tissus empêchent la formation de hauts paliers.

Keeley signale de plus des signes toxiques survenus sur deux des animaux, les chiens H et J, l'un et l'autre n'ayant reçu que



1 gr. de sulfanilamide par kg. et se traduisant par de la faiblesse, des vomissements et de la diarrhée, avec un peu plus tard des convulsions et des narcoses partielles. Les manifestations toxi-

Figure VII



ques les plus graves furent d'ailleurs synchrones des concentrations maxima du médicament dans le sang.

En somme, nous pouvons retenir de ceci que la sulfanilamide est rapidement absorbée par la voie péritonéale chez le chien et que les valeurs maxima de la sulfamidémie sont notablement inférieures, en général, à celles rapportées par d'autres auteurs lors d'injections sous cutanées ou d'administrations *per os*.

Nous pouvons aussi signaler les travaux de Jentzer sur le Cibazol ou sulfanilamidothiazol administré expérimentalement au lapin par voie péritonéale.

L'auteur expérimente d'abord sur le Cibazol en poudre dont il mélange 5 grammes avec les anses intestinales d'un lapin laparotomisé. Or ce lapin meurt environ 5 heures après la fin de l'opération après coma et collapsus vasculaire périphérique ayant empêché toute prise de sang. Ce lapin n'avait reçu en fait que 1 gr. de Cibazol pur, la poudre de Cibazol du commerce renfermant 4 gr. d'acide borique pour 1 gr. de Cibazol et Jentzer montre, en saupoudrant la séreuse péritonéale avec de l'acide borique que cet excipient est la cause de la mort. D'où le danger qu'il pourrait y avoir à utiliser l'acide borique comme excipient

dans le traitement sulfamidé des affections nécessitant une intervention chirurgicale sur le péritoine.

D'autres essais du même auteur avec du Cibazol liquide injectable se révèlent plus concluants. Le sulfanilamidothiazol, à cause de son alcalinité est, avant l'injection, neutralisé suivant la méthode de Brunner, à savoir 0 cc. 5 de Hcl normal pour 20 cc. de solution injectable. Avec 1 gr. de Cibazol injectable on obtient une sulfamidémie maxima de 648 mmgr. % au bout de 1 h. 6' pour la forme libre, de 900 mmgr. % au bout de 2 h. 17' pour la forme totale.

Avec 2 grammes de Cibazol on a :

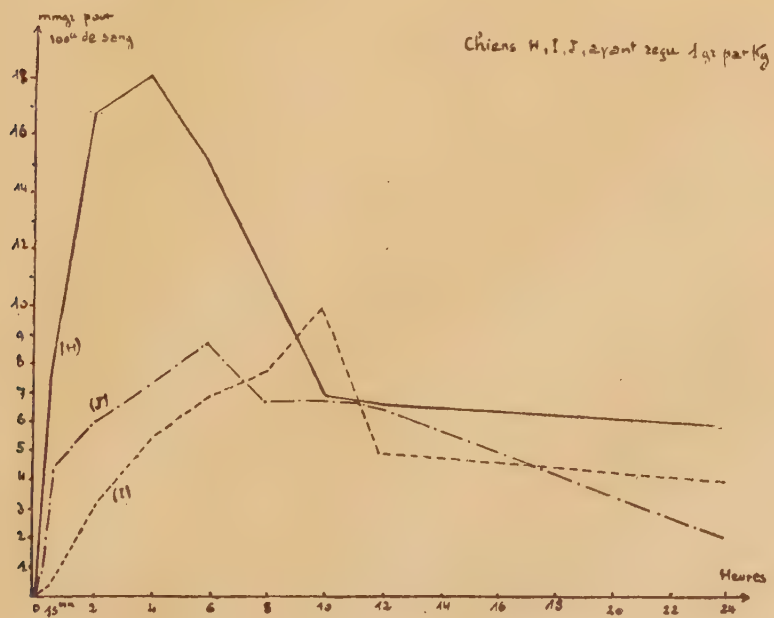
Après 1 h. : 716 mmgr. % pour la forme libre, 1.000 mmgr. % pour la forme totale.

Après 2 h. 15 : 768 mmgr. % pour la forme libre, 1.320 mmgr. % pour la forme totale.

Après 4 h. 30' : 324 mmgr. % pour la forme libre, 362 mmgr. % pour la forme totale.

Après 25 h. : 4 mmgr. % pour la forme libre, 15 mmgr. % pour la forme totale.

Après 33 h. : 0 mmgr. % pour la forme libre, 0 mmgr. % pour la forme totale.



De ces expériences il faut conclure tout d'abord qu'il y a lieu de savoir exactement quel est l'excipient auquel on s'adresse lorsqu'on institue un traitement sulfamidé local lors d'intervention sur le péritoine. L'acide borique, en particulier, est à rejeter.

La résorption est rapide par la séreuse péritonéale, élevée après 1 h., maxima vers la 2e heure puis descend rapidement vers la 6e heure. Après 24 heures, l'élimination est ralentie.

De ces différents travaux il ressort que l'on peut, en médecine vétérinaire, utiliser en thérapeutique sulfamidée, aussi bien la voie orale que la voie parentérale.

— Que les doses utilisées peuvent être considérables sans que l'on aie pour cela des accidents à redouter.

— Que cependant il faut tenir compte du terrain car suivant les individus, on constate des accidents avec de faibles doses et rien avec des doses beaucoup plus fortes.

— Que chez les bovins avec une dose de 0 gr. 4 par kg. soit 40 gr. par 100 kg. de poids vif on est à peu près certain d'obtenir une sulfamidémie minima de 15 milligrammes par 100 cc.

Chez le chien, les quantités administrées sont variables et il est difficile de conclure à quelque chose de général.

Quelle que soit leur voie d'introduction dans l'organisme, les sulfamidés sont retrouvés dans le sang. Il s'agit maintenant de savoir ce qu'ils y deviennent et quel sera le comportement du « milieu intérieur » à leur égard.

Le sort des sulfamidés dans le sang. C'est pour nous maintenant un fait acquis : les sulfamidés se répandent dans tout l'organisme en empruntant la voie sanguine. Sous quelle forme se trouvent-ils dans le sang ?

Répartition au niveau du plasma et des globules. — On a beaucoup discuté de la répartition des organo-soufrés au niveau des éléments du sang. Pour Bernhold et Shönholzer, le prontosil sanguin est véhiculé par les albumines du plasma et l'on ne trouve pas de sulfamides dans les éléments cellulaires. Pour Paget le plasma et les globules renferment des quantités très voisines de sulfamide et le rapport érythroplasmatique est légèrement supérieur à 1.

Pour Stranoz et Frisk, la répartition serait variable suivant le corps utilisé. Les sulfamides simples se fixeraient plus électivement sur les globules que sur le plasma ; pour les pyridinés

le rapport érythroplasmatique serait sensiblement égal à 1 ; les Thiazolés se fixeraient uniquement dans le plasma.

C'est ainsi que *pour la sulfanilamide,* Frisk trouve que le plasma renferme de 32 à 49 % de la forme totale, les globules 50 à 68 %. La forme libre est à peu près la même dans le plasma et les globules. Ordinairement le composé acétylé est à un taux plus faible dans le plasma que dans les globules. Donc distribution inégale entre globules et plasma, la concentration étant plus forte dans les globules, aussi bien pour la forme libre, que la forme totale. Pour la forme acétylée, grandes variations dans les globules, double du taux du plasma dans la majorité des cas.

Pour la sulfapyridine : 57 à 83 % du taux total sont dans le plasma, 17 à 43 % dans les globules. Pour la forme libre : 50 à 76 % dans le plasma, 24 à 50 % dans les globules. La forme acétylée, elle, est plus élevée dans le plasma que dans les globules, parfois elle est tout entière dans le plasma. Le taux de la forme acétylée, en général est très bas.

Pour le sulfathiazole. — Toutes les valeurs sont beaucoup plus basses dans le plasma et le sang total, aussi bien pour la forme libre que la forme conjuguée.

Le plasma contient 70 à 91 % du médicament, les globules 9 à 30 %. 63 à 88 % de la forme libre se trouvent dans le plasma, 12 à 37 % dans les globules. L'acétyl sulfathiazole, pratiquement, ne se trouve que dans le plasma.

Il ne faut cependant pas oublier que les sulfamides peuvent passer, suivant les conditions particulières où ils se trouvent, du plasma aux globules et réciproquement. Soit par exemple un échantillon de sang dont la concentration, en mmgr par 100 cc. est de 13,8 dans les globules, 6,9 dans le sérum. Remplaçons, avec Heinemann, ce sérum par du sérum neuf, donc ne contenant pas de sulfamide. La redistribution se fait immédiatement mais, évidemment, la concentration décroit et tombe à 8,3 mmgr. dans les globules, 3 mmgr. dans le sérum. Les concentrations diffèrent peu après que l'on a agité le sérum et les globules à 37° pendant 45 minutes. Heinemann constate de plus que les concentrations atteintes sont identiques dans les érythrocytes et les leucocytes, du moins pour la sulfonamide.

Conjugaison. — Lors du dosage des sulfamidés dans le sang par une des méthodes colorimétriques que nous exposons par ailleurs, on constata que l'hydrolyse préalable des liquides à étudier, en présence d'un acide ou d'une base, augmentait parfois

considérablement l'intensité de la coloration. De là à conclure que l'hydrolyse avait libéré un produit conjugué combiné, il n'y avait qu'un pas. Dans les dosages il est alors possible d'obtenir le taux en sulfamide libre puis la teneur en sulfamide total, la différence entre les résultats fournissant le taux des sulfamides conjugués qui correspondent à des dérivés glycuroniques et surtout acétylés. Cette conjugaison peut être mise en évidence dès que l'on trouve les sulfamidés dans le sang. Nous appellerons coefficient sulfamidémique (avec Huriez et Paget) ou coefficient de conjugaison (Janbon) le rapport sulfamides libres

$$\frac{\text{sulfamides libres}}{\text{sulfamides conjugués.}}$$

Les variations du coefficient de conjugaison dépendent de nombreux facteurs.

Au début d'un traitement sulfamidé, la forme libre l'emporte toujours sur la forme conjuguée et le coefficient est élevé, variant de 2 à 4: Pour des fortes posologies, ce coefficient reste plus grand que 1 mais pour de petites doses il peut tomber jusqu'à 0,5 et on ne trouve plus pour ainsi dire trace de forme libre après arrêt du traitement, 95 à 100 % du médicament se trouvant dans le sang sous forme conjuguée.

Le coefficient de conjugaison varie aussi avec le sulfamide utilisé ; il est plus faible avec les thiazolés qu'avec les pyridinés ou les sulfamides simples. Il varie de même avec les espèces animales, le lapin et l'homme étant ceux qui acétylent le plus ; on trouve uniquement la forme libre chez le bien et la grenouille, pour Verge et Wuillaume.

Huriez signale en outre que l'alcalinisation massive ou l'introduction parentérale du sulfamide diminuent l'intensité de cette acétylation.

Nous savons que c'est au niveau du foie que surviennent les phénomènes d'oxydation et de combinaison qui détoxiquent la majeure partie du soufre des composés organo-soufrés. En effet, on ne peut guère douter que ce soit le soufre qui conditionne une partie de l'activité des sulfamides surtout si l'on constate que d'autres molécules soufrées sulfones, sulfoxydes et même sulfures organiques exercent la même action. La fonction de conjugaison serait donc surtout le fait de la cellule hépatique. Klein et Harris ont pu démontrer, pour vérifier ceci, que le para-aminophényl sulfamide est partiellement acétylé *in vitro* au contact de tranches de foie de lapin ou de rat. Cliniquement

aussi on a vérifié le rôle du foie en constatant, par exemple, un trouble de conjugaison des sulfamides chez des insuffisants hépatiques.

Retenons de tout ceci que l'existence de cette conjugaison est une des caractéristiques essentielles du métabolisme des sulfamides dans l'organisme.

Modifications du sang dues aux sulfamides. Nous ne voulons pas parler ici des accidents sanguins graves, agranulocytose et cyanose par exemple, dus à l'intoxication par les sulfamidés ou à l'intolérance d'un organisme à leur égard. Nous envisagerons rapidement ces accidents et leur pathogénie dans un chapitre à part. Cependant, bien que ne se traduisant cliniquement par aucun symptôme si ce n'est un peu de fatigue, certaines modifications du sang dues à l'action des sulfamides ne sont pas à dédaigner.

C'est ainsi que dans sa thèse de doctorat en médecine, Nicolaïdis signale, sur 25 cas étudiés les modifications suivantes :

— *Une diminution du nombre des globules* parfois impressionnante mais l'auteur remarque qu'il n'a jamais observé d'hématies nuclées et que le nombre des globules revient à la normale après la cessation du traitement. Il cite entre autres le cas d'un malade dont les globules, après administration de 17 gr. de 1162 F étaient passés de 5.620.000 à 3.850.000 et qui, 8 jours après la cessation du traitement étaient revenus à 4.600.000.

— *Très souvent polyglobulie réactionnelle, diminution du nombre des leucocytes* parfois neutropénie importante mais cette modification est rare et s'accompagne le plus souvent d'autres troubles portant sur les globules rouges.

Dans la plupart des cas, de plus, *le pourcentage des moyens mononucléaires est augmenté.*

L'auteur remarque enfin que le taux de l'hémoglobine n'est qu'exceptionnellement modifié et qu'il n'a jamais trouvé de méthémoglobine dans le sang.

Accidents sanguins causés par les sulfamides. Les accidents dus à la sulfamidothérapie sont si rares en médecine vétérinaire que certains les nient et refusent toute toxicité des dérivés sulfamidés à l'égard des animaux. Marcenac signale cependant, sans avoir jamais relevé des signes d'intoxication véritable, la constatation fré-

quente de contractions cloniques consécutives à une thérapeutique sulfamidée à dose normale, chez le chat. Il mentionne également dans cette espèce l'existence de lésions d'hépatite, non exceptionnelles dès que la posologie est un peu intense. Keeley signale aussi des accidents caractérisés par des nausées, vomissements, diarrhée et coma chez le chien, mais, ce qui est curieux, chez des animaux ayant reçu 1 gr. de sulfanilamide par kg. alors que des animaux voisins, ayant reçu dans les mêmes conditions 6 gr. de sulfanilamide par kilog ne présentèrent aucun signe toxique. Ce sont à notre connaissance les seuls cas d'accidents et encore sont-ils peu graves, d'intoxication ou intolérance signalés en médecine vétérinaire (indigestions stomacales chez les bovins signées par Giroun). Cependant peut-être qu'avec des moyens d'investigation plus précis (dans le sang en particulier) on arriverait chez nos animaux à incriminer les sulfamides comme cause d'une mort soi-disant due à la maladie en traitement.

En médecine humaine, les accidents sont plus fréquents et s'ils sont la plupart du temps bénins et cessent avec le traitement, quelque foïs malheureusement ils sont mortels.

On a signalé des accidents légers tels que asthénie, céphalée, vertiges, troubles intestinaux, peu graves et guérissant d'eux-mêmes ; des troubles hépatobiliaires se traduisant par du subictère, des douleurs épigastriques, la présence de pigments biliaires dans les urines, surtout chez les insuffisants hépatiques ; des troubles rénaux avec albuminurie et cylindrurie, des manifestations cutanées, érythématheuses ou purpuriques ; des troubles de la spermatogénèse (Torrès Léon, Thèse Doctorat en médecine, Paris 1938) avec diminution du nombre et de la vivacité des spermatozoïdes; des accidents sanguins (agranulocytose, cyanose, méthémoglobinémie) ou des syndromes anémiques.

Du point de vue étiologique nous pouvons penser, avec Nicolaïdis, que ces accidents relèvent de trois ordres de causes :

Intoxication après absorption de trop fortes doses.
Intolérance, de suite après absorption de petites doses.
Hypersensibilité, idiosyncrasie du malade.

Cependant, on a noté, dans la médecine de l'homme que la cyanose était un phénomène presque constant quand le traitement était prolongé ou massif. La cyanose, pour Fabre, est en général révélatrice d'une altération sanguine, la méthémoglobinémie, classique dans tous les cas d'anilisme. Pour cet auteur le

p-aminophénylsulfamide n'exerce son action qu'après un certain temps de latence, après avoir subi dans l'organisme, suivant un mode généralement observé pour les amines cycliques une transformation passagère en dérivé hydroxyl aminé, véritable agent microbicide. Celui-ci se comporte comme un oxydant très actif vis-à-vis de l'hémoglobine qu'il transforme en méthémoglobine en redonnant simultanément l'amine qui subit à nouveau le même cycle de réactions.

Or si l'on a retrouvé dans le sang la méthémoglobine, qui possède, à l'examen spectroscopique, une bande rouge à $\lambda = 6300$ U. Á, apparente encore lorsque 20 % environ du pigment sanguin ont subi la transformation en méthémoglobine (Fabre et M^lle S. Bazille), on n'a jamais pu mettre en évidence le dérivé hydroxyl aminé intermédiaire.

Il y a quelques années, en 1940, deux auteurs anglais, Keilin et Mann ont montré que la sulfanilamide inhibait l'anhydrase carbonique à une concentration de $2 \times 10.^{6}$ inoléculaire.

C'est le groupement sulfamidé qui est responsable de cette action par suite vraisemblablement d'une réaction de cette fonction avec le groupement prosthétique contenant le zinc de l'enzyme. On a pu constater que cette inhibition pouvait se réaliser au niveau de l'utérus chez la poule et il en résulte la ponte d'œufs sans coquille. Toutefois cette inhibition ne se produit qu'avec la sulfanilamide.

L'inhibition de l'anhydrase carbonique, qui décompose $Co^3\ H^2$ en Co^2 et H^2o (réaction qui est réversible) par le sulfamide fournit l'explication des troubles de la fonction respiratoire du sang, donc des accidents de cyanose observés au cours de l'administration des sulfamides.

Des accidents d'agranulocytose ont surtout été constatés avec des doses faibles, trop faibles même et pendant un temps trop long.

Du sang, les sulfamides vont être distribués dans l'organisme tout entier et répartis dans les différents tissus. Une question se pose alors : Ces dérivés se fixent-ils indifféremment dans les divers organes qui, après dosage, révèlent en contenir des quantités sensiblement égales ou bien existe-il certains tissus qui fixent électivement les organo-soufrés alors que d'autres sont sans affinité pour ces corps et se laissent traverser sans qu'il y ait absorption de leur part ?

Fixation tissulaire des sulfamides.

Quelle que soit la voie d'administration du sulfamide, on le retrouve très rapidement dans le sang et l'imprégnation sulfamidée de tout l'organisme se fait par voie sanguine.

Il est admis que les sulfamides ne s'accumulent pas dans l'organisme et par cela on comprend que leur taux dans les humeurs ne s'élève pas au-dessus d'un certain niveau par la sommation d'une même dose quotidienne. La diffusion des sulfamides dans les humeurs et les tissus se ferait uniformément, à la manière de l'urée et de l'alcool et les dérivés organo-soufrés ne feraient que transiter dans l'organisme. En effet des expériences réalisées chez le chien par Chabrol, Cottet et Sallet, confirmées par Riser et Valdiguié ont montré une répartition à peu près égale du médicament dans les divers tissus et organes.

Chez le chien, 4 heures environ après une prise buccale, le produit est distribué à peu près également dans tous les tissus sauf l'os et la graisse et la concentration y est égale à celle du sang (Hawking)). Pendant la période qui précède cette phase d'équilibre la concentration sanguine est plus grande que le taux tissulaire mais après cette phase, elle est moins haute que ce dernier (Alexander). Certains organes, il faut le remarquer, en contiennent plus que d'autres, ainsi, chez le lapin au cours des six premières heures, le rapport de concentration des produits dans les organes comparativement au taux sanguin est de 1,2 à 1,0 pour le foie, 2 à 3,6 pour le rein, de 0,6 pour le carveau, 0,8 pour le muscle (Alexander).

D'après Waterhouse et Shannon si l'on prend la concentration des sulfamides dans le plasma du chien (où il n'y a pas de forme acétylée) par unité on trouve que les concentrations respectives sont 1,4 dans le poumon, 1,1 dans le foie, 1,3 dans le pancréas, 1,1 dans le muscle et le liquide céphalo-rachidien, 0,6 dans le cerveau et 0,76 dans les nerfs.

Par contre, pour Janbon, Chaptal, Lazergues et Vedel, la fixation tissulaire des dérivés organo-soufrés est élective. C'est le foie qui arrive au tout premier rang avec un taux plusieurs fois supérieur à celui de la sulfamidémie et où on a pu mettre en évidence des teneurs en sulfamides atteignant 900 mmgr. par kg. puis viennent la rate, le pancréas, les capsules surrénales, les testicules, les reins et les centres nerveux sauf le cervelet.

Le taux est beaucoup plus faible et voisin de celui de la sulfamidémie dans la peau, les poumons, la paroi des viscères creux.

La teneur en sulfamide est très faible, nettement inférieure à la sulfamidémie dans le tissu adipeux et l'os. Pour ce qui est du muscle, le taux est variable : très élevé pour le myocarde, moyen pour le diaphragme, faible ou nul pour les autres muscles.

Les expériences de Riser et Valdiguié sur la teneur des centres nerveux en sulfamides tendent aussi à démontrer que les concentrations observées dans le sang et les tissus sont souvent différentes. Pour ces auteurs le taux sanguin, s'il permet de se rendre compte de ce qui se passe, ne permet pas de juger de la concentration tissulaire exacte et ils attribuent ces variations dans la vitesse d'imprégnation des différents organes par le sulfamide au mécanisme des échanges locaux entre le sang, les tissus et les humeurs et à l'inertie de ces échanges. Ce serait d'ailleurs aussi cette inertie des échanges sang-tissu qui se manifesterait dans l'imprégnation globulaire.

Il est bon de signaler ici au passage que dans certains cas l'apport de sulfamide aux tissus peut être géné par des lésions de l'appareil vasculaire ou de quelque autre organe se trouvant sur le passage. C'est ainsi que seront très mal imprégnées les zones irriguées par un gros vaisseau qu'obstrue un thrombus, des phlébites, des abcès et Dogmak et Hegler insistent sur les lésions vasculaires venant troubler la circulation donc l'apport du sulfamide dans certaines affections pulmonaires. Enfin dans certains cas des épanchements séreux, rachidiens, pleuraux ou articulaires peuvent être séparés de la circulation générale par une barrière freinant le passage des sulfamidés.

Nous voyons donc que petit à petit la conception première de diffusibilité des sulfamides dans l'organisme et de leur égale répartition dans les différents tissus de l'économie se modifie au profit d'une hypothèse tendant à redonner à chaque tissu une électivité plus ou moins grande pour le sulfamide.

La notion de bilan sulfamidé $= \frac{\text{sulfamide administré}}{\text{sulfamide retrouvé dans les urines}}$ et ses variations avec la nature chimique du sulfamide employé, la posologie utilisée et la qualité du terrain attirent notre attention sur le sort du sulfamide qui semble ainsi perdu. La sulfamido conjugaison et les phénomènes de blocage mis en évidence par le déblocage

réalisé par des injections de Rose Bengale ou de Rouge Congo, viennent encore appuyer cette hypothèse de fixation élective. Dans sa thèse de Doctorat en médecine (Montpellier, 1941), André Poirier-Coutansais, étudiant ces phénomènes de blocage fréquents en thérapeutique sulfamidée en arrive aux conclusions suivantes: « La sulfamidomyélie (teneur en sulfamide de la moelle sternale), qu'il considère comme test de fixation ou rétention tissulaire, est toujours supérieure à la sulfamidémie ; son taux maxima est réalisé très précocement, dans les 24 heures, diminue ensuite progressivement mais moins rapidement que celui de la sulfamidémie. Après la fin du traitement l'auteur note une persistance plus ou moins longue de la sulfamidomyélie qui excède toujours en importance et durée la sulfamidémie.

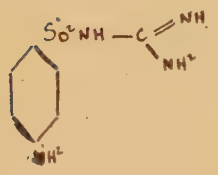
En venant au phénomène de blocage, l'auteur constate qu'une injection de Rose Bengale alors qu'il n'y a plus de sulfamide dans le sang et le liquide céphalorachidien, provoque l'élimination de sulfamide par les urines et le dosage dans le sang et le liquide céphalorachidien en décèle une quantité importante. Par contre la sulfamidomyélie, encore assez haute avant l'injection de Rose Bengale, diminue sensiblement, comme si l'injection de colorant libérait le sulfamide retenu dans la moelle osseuse, le mettait en circulation dans le sang et les humeurs et rendait ainsi possible son excrétion urinaire. Mais alors il ne peut plus être question de répartition sensiblement égale au niveau des divers tissus, le sulfamide peut très bien être stocké électivement dans tel ou tel organe, la moelle osseuse en particulier. Pourquoi y reste-t-il mis en réserve alors que les humeurs n'en contiennent plus et que l'organisme en aurait alors besoin ?

Il semble bien qu'il y ait mise en réserve de sulfamide dans l'organisme. Mais cette fixation est-elle faite par le système réticulo-endothélial et à l'appui de cette hypothèse on peut avancer la mobilisation du sulfamide par injection de Rose Bengale ou de Rouge. Congo qui bloquent le système réticu-endothélial ou alors cette fixation est-elle le résultat d'un stockage hépatique prouvé par des teneurs allant jusqu'à 900 mmgr. par kg. mis en évidence dans le foie et sans doute par le rôle important que doit jouer le foie, de par sa fonction thiopexique, dans le métabolisme des dérivés organo-soufrés ?

On pourrait admettre que la cellule hépatique a le rôle primordial dans la fonction de conjugaison du sulfamide et que dans le cas, thiazomide par exemple, où l'on retrouve dans

l'organisme très peu de composé acétylé, c'est alors au système réticulo-endothélial qu'il appartient de faire le stockage.

Un cas particulier intéressant est fourni par la sulfamidoguanidine ou Ganidan qui, administré par voie buccale ne se retrouve que dans des proportions minimes dans le sang périphérique et semble se fixer électivement dans l'intestin où il peut atteindre des concentrations très élevées sans provoquer pour cela une sulfamidémie importante. D'où ses indications dans toutes les affections intestinales et dans la prophylaxie des interventions chirurgicales du tube digestif, en vue de stériliser ce dernier.



Cependant on est encore mal fixé sur le cycle de ce médicament. Certains auteurs, en effet, signalent avoir retrouvé dans la bile une quantité relativement importante de Ganidan et on pourrait envisager sa présence dans la petite circulation, ce qui expliquerait la longue durée de son action sur l'intestin et son maintien au niveau de cet organe.

Élimination. Nous ne pouvons, dans ce travail, faire une étude détaillée de l'élimination des sulfamidés puisque nous nous sommes cantonnés à étudier la répartition de ces éléments au niveau du sang et dans les différents organes, en essayant de déduire de la sulfamidémie une indication sur l'activité thérapeutique du médicament. Il n'est cependant pas possible de ne pas dire quelques mots sur l'élimination de ces corps, en particulier en comparant la sulfamidurie et la sulfamidémie.

Au cours d'un traitement sulfamidé, on a pu mettre en évidence l'élimination des dérivés organo-soufrés dans l'urine, les fécès, le lait, la salive mais seule l'élimination rénale est importante, au moins du point de vue clinique.

Miller, Mingle, Murdock et Heishmann ont cependant signalé une élimination importante de sulfanilamide par le lait de vaches atteintes de mammite streptococcique et soumises à un traitement par ce dérivé. En effet les teneurs du lait de ces vaches étaient sensiblement égales à celles trouvées par les auteurs dans le sang et le Dr Dollahite a observé chez des vaches dont la sécrétion lactée n'était pas encore établie, une sulfamidémie plus élevée et se maintenant plus longtemps que chez des

vaches en lactation. La question mériterait d'être étudiée en détail, du point de vue d'abord traitement du jeune à la mamelle par le lait de sa mère ingérant des sufamidés, et il est à remarquer que, si le taux du lait est insuffisant à traiter le nourrisson, il peut néanmoins provoquer chez les germes qui l'habitent une certaine accoutumance. Que ces germes, pour une cause quelconque, deviennent virulents, ils ne seront nullement dérangés par les sulfamidés et l'on croira à un échec de la sulfamidothérapie alors qu'il ne s'agit que d'un cas (et peut être sont-ils nombreux dans ce genre) de sulfamido-résistance.

On a retrouvé les sulfamidés dans les fécès, surtout sous forme conjuguée, dans la salive, la sueur, bref dans la totalité des émonctoires mais à des taux très faibles. On en a même signalé la présence dans le sang menstruel, chez la femme.

L'élimination rénale des sulfamides est très rapide : en effet, le docteur Palazolli, de l'hôpital de Broca, observe que l'élimination par l'urine, après introduction par voie buccale commence une demi heure après la prise, atteint son maximum 5 à 6 heures après et décroit ensuite pendant 24 heures.

Beaucoup de travaux ont vu le jour sur l'élimination rénale des dérivés organo-soufrés en particulier ceux de Marshall et ceux de Frisk (Stockholm) qui étudie comparativement l'élimination des sulfamides et celle de la créatinine. Sans vouloir analyser en détail ces travaux, notons simplement les grandes différences qu'il existe dans la vitesse d'élimination. Ceci est très important du point de vue clinique : en effet le degré de résistance de l'organisme à l'infection dépend de la quantité de sulfamide qui circule dans les humeurs et cette résistance devient nulle lorsque le médicament est éliminé. En un mot, la concentration du sang en sulfamide est inversement proportionnelle à la vitesse d'élimination de ces divers organo-soufrés. Cela tendrait-il à dire qu'il y aurait en sorte une spécificité d'action pour les sulfamides ? Evidemment non car ils ne sont que bactériostatiques grâce à leur action sur les facteurs de croissance microbiens. Mais sans qu'il soit question de spécificité, il peut y avoir degré d'action.

Les pyridinés, en effet, s'éliminent difficilement. Ils atteindront dans les humeurs des concentrations élevées et pourront amener la bactériostase des germes les plus résistants, les pneumocoques par exemple. Mais ils sont dangereux si leur emploi n'est pas surveillé.

Les thiazolés eux, s'éliminent plus rapidement et d'une façon

plus importante ce qui s'oppose à toute mise en charge massive des humeurs. Ils sont donc parfaitement bien tolérés mais leur pouvoir bactériostatique est moindre. On peut leur laisser la préférence contre le colibacille et le staphylocoque.

Les sulfamidés simples et les colorants azoïques, dont l'élimination est intermédiaire seront les antistreptococciques de choix.

Cependant il ne faut pas vouloir trop perfectionner la tolérance sous peine d'arriver à des dérivés tels que la sulfamidothiourée ou Fontamide dont l'élimination est tellement accélérée que son activité s'en trouve considérablement réduite.

Pour nous résumer, il n'est pas possible d'indiquer tel ou tel sulfamide pour une affection déterminée. Le germe en cause, le terrain et les possibilités de contrôle du traitement seront les bases du choix du praticien.

Jusqu'à présent nous avons envisagé l'absorption, le passage dans le sang et la fixation tissulaire des dérivés sulfamidés mais nous ne voulons pas perdre de vue le but précis de ce travail qui est de prouver la grosse importance, pour le clinicien de la connaissance de la teneur du sang en sulfamide.

Aussi nous faut-il maintenant :

— d'abord fixer la sulfamidémie minima efficace qu'il est nécessaire d'obtenir avant de pouvoir juger de l'action thérapeutique du traitement institué.

— se rendre compte ensuite des variations de cette sulfamidémie et connaître les moyens de les atténuer pour éviter des accidents parfois graves. Cette sulfamidémie efficace, de plus, n'a pas été déterminé empiriquement mais scientifiquement et en se basant sur le mode d'action des sulfamides.

Nous allons donc étudier :

Le mode d'action des dérivés sulfamidés.

Son application à la détermination d'une sulfamidémie rationnelle.

La grosse importance clinique de la sulfamidémie.

Mode d'action des sulfamides. On englobe dans le nom de sulfamides toute une série de corps très utilisés en thérapeutique à cause de leur remarquable polyvalence antiinfectieuse. D'un point de vue strictement chimique, on appelle dérivés sulfamidés les composés organiques possédant dans leur molécule le radical sulfamide SO2NH2 soit intact, soit substitué. Il est cependant

des corps à activité antimicrobienne indiscutable et qui ne renferment pas le radical sulfamide qui est tantôt remplacé par une fonction sulfône comme par exemple pour le Rodilône, tantôt par un radical sulfoxyl : corps 19, 62 de Girard. Le groupement SO2NH2 n'apparaît donc plus comme indispensable à la thérapeutique antiinfectieuse. Cependant les expériences de Jensen et Schmith ont montré que seuls étaient actifs *in vitro* les corps possédant une fonction amine libre rattachée directement au noyau benzène et située en para par rapport à l'atome de soufre. Pour J. et M^me^ Tréfouel, Nitti et Bovet, les corps inactifs *in vitro* mais actifs *in vivo* devraient cette propriété à leur transformation en corps actifs au sein de l'organisme.

On appelle donc sulfamide *toute substance qui, directement ou après scission moléculaire, est susceptible de libérer dans l'organisme un composé organo-soufré caractérisé par la présence d'une fonction amine libre située en para par rapport à l'atome de soufre et dont la formule se rapproche de la p-amino-phénylsulfamide.* (M. Pierre et J.-C. Godfrain).

Sur le mécanisme de l'action des dérivés sulfamidés de nombreux travaux ont vu le jour et la conception actuelle semble recueillir les suffrages de tous les auteurs. Trois points essentiels sont à considérer.

1°) *Les sulfamides ne possèdent, aux doses thérapeutiques, aucune action microbicide mais seulement un effet bactériostatique.*

Cette conception a prévalu sur l'opinion de R.-L. Mayer qui estimait que les sulfamides possédaient une action bactéricide due à une oxydation par les germes, de la fonction amine, transformée ainsi en hydroxylamine NHOH à action bactéricide. Fabre rapporte de plus les accidents de la sulfamidothérapie à l'hydroxylamine qui transformerait le pigment sanguin en un produit stable et ne pouvant plus servir à l'hématose. On a montré depuis que les dérivés sulfamidés, même à très forte concentration, sont incapables de stériliser une colonie microbienne en pleine voie de développement mais que même à faible concentration, ils sont capables, sans les tuer, de diminuer considérablement la vitalité et la prolificité des germes.

2°) *L'action bactériostatique, à elle seule, est impuissante à guérir et c'est par ses propres moyens de défense que l'organisme réagit contre l'infection.*

En effet les sulfamides placent le microbe en état de moindre résistance puisqu'il y a perturbation dans sa vitalité. L'organisme profitera alors de cet état pathologique des germes pour s'en débarrasser par le processus normal de la phagocytose, ceci d'autant plus facilement que l'on a constaté (Finkelstein et Birkeland, King, etc.), une stimulation des leucocytes quand leur milieu de culture était additionné de sulfamides.

3°) *L'action bactériostatique des sulfamides est la conséquence d'une perturbation des processus diastasiques microbiens.*

C'est un fait d'observation courante qu'un traitement sulfamidé entrepris trop tard, alors que les germes ont déjà cultivé depuis longtemps dans l'organisme, est voué à l'échec. Expérimentalement d'ailleurs, si l'on ensemence un milieu avec un germe donné, sensible aux sulfamides, et qu'au bout de quelque temps on ajoute le sulfamide au milieu on constate que les grosses colonies, florissantes, ne sont nullement influencées tandis que les petites colonies, qui ne sont encore qu'au premier stade de leur développemet, se voient dans l'impossibilité de continuer leur prolifération.

Après les travaux de Stamp et Camb on fut conduit à admettre l'existence d'un facteur antisulfamide, antagoniste du sulfamide et Woods eut l'idée de le considérer comme un facteur de pullulation microbienne, une sorte de vitamine (vitamine H' de Kuhn) indispensable au développement des bactéries. Woods identifia cette vitamine avec l'acide p-animo-benzoïque. *In vitro* comme *in vivo,* cette vitamine est douée d'un fort pouvoir antisulfamide.

On pense alors que l'acide p-amino-benzoïque était le coenzyme d'une diastase indispensable à la division cellulaire. Dès lors le mécanisme de l'action des sulfamides s'éclaire : l'apo-enzyme de la diastase microbienne se comporte comme un accepteur, aussi bien de la molécule d'acide p-amino-benzoïque que de la molécule de sulfamide pour que se constitue une molécule complexe renfermant soit l'acide p-amino-benzoïque donc la diastase microbienne indispensable à la vie du microbe soit la sulfamide donc un corps inutilisable par le germe et empêchant sa prolifération.

Cette hypothèse sur le mode d'action des sulfamides peut être

considérée comme confirmée par le fait que les dérivés de l'acide p-amino-benzoïque, la novocaïne par exemple, sont doués de la propriété antisulfamide et que seuls les dérivés organo-soufrés porteurs d'une fonction amine libre directement attachée au noyau et située en para par rapport à l'atome de soufre ont une activité sulfamide typique.

Cependant si l'acide para-aminobenzoïque et la sulfamide se fixent sur l'accepteur colloïdal, ils semblent le faire de façon très inégale, ce que démontre Hirsch qui trouve qu'une molécule d'acide p-amino-benzoïque suffit pour neutraliser 100 molécules de sulfanilamide mais une seule molécule de sulfathiazol.

Connaissant tout ceci, il est facile d'utiliser rationnellement les sulfamides ; pour cela il faut :

a) *Une intervention précoce* car la sulfamidothérapie est d'autant plus efficace que le nombre de germes est plus petit.

b) *Une intervention à doses massives.* En effet plus grande sera la concentration de sulfamide dans les humeurs et en particulier dans le sang, plus il y aura d'acide p-amino-benzoïque déplacé par le sulfamide et plus vite et plus complètement sera atteint l'effet bactériostatique.

c) Cependant il ne faut pas espérer atteindre tous les germes du même coup. Aussi dès que la concentration optima sera atteinte, il faudra la maintenir par *petites doses fractionnées.*

d) Malgré tout *le traitement ne devra pas être prolongé* ; si dans les 3 ou 4 jours aucune amélioration n'est constatée c'est que l'on est intervenu trop tard et que le développement des germes (comme l'a prouvé l'expérience de Fleming) est trop avancé pour être influencé par le médicament. Il y aura lieu, alors, de recourir à une autre thérapeutique.

e) Il ne faut pas non plus oublier que les sulfamides ne sont que bactériostatiques et que c'est l'organisme qui doit se débarrasser des germes, aidé en cela par le médicament. D'où enfin l'emploi souvent nécessaire *de médications adjuvantes* qui seront d'autant plus efficaces que le terrain leur sera préparé par la cure sulfamidée.

Une question reste cependant a préciser. — Quelle est la concentration optima que l'on doit trouver dans les humeurs et en particulier dans le sang qui est malgré tout le reflet de ce qui se passe dans l'organisme ?

Beaucoup de facteurs entrent en jeu pour la modifier. Elle

dépend d'abord du médicament, de la dose utilisée, de sa vitesse de diffusion et de sa rapidité d'élimination, mais il faut tenir compte aussi de la nature du foyer infectieux, de la perméabilité rénale, de l'individualité, bref d'un très grand nombre de facteurs que nous avons analysé en faisant l'étude des principales étapes du métabolisme des sulfamides.

On peut néanmoins tabler sur une moyenne et en médecine humaine, Jean Cottet préconise les sulfamidémies suivantes :

Pour une affection bénigne : érysipèle, blennoragie, impétigo..	4 à 8 mmgr. pour 100 cc.
Pour une affection sévère : pneumonie, infection urinaire, dysenterie	8 à 12 mmgr. pour 100 cc.
Pour une affection grave: méningite, septicémie	12 à 18 mmgr. pour 100 cc.

Et l'auteur ajoute : si rapidement l'évolution ne s'oriente pas favorablement, si la tolérance le permet et si la sulfamide ne s'élimine pas trop vite, il faut monter à plus de 20 mmgr. pour 100 cc., en s'assurant que le taux rachidien n'est pas inférieur de 25 % à ce chiffre. Ces chiffres ne peuvent en aucune façon servir de règle mais ne doivent être considérés que comme un fil directeur et il est impossible de proposer des taux suivant le dérivé sulfamidé employé. Seule l'expérience pourra permettre au praticien, avec prudence cependant car tout dépend du terrain, de tabler sur des données sûres.

En médecine vétérinaire, aucun travail de ce genre n'a été effectué, du moins à notre connaissance et rien ne prouve *a priori* que les chiffres donnés en médecine humaine sont suffisants pour nos animaux domestiques.

Si l'on en croit M. Pierre et J.-C. Godfrain, « les expériences réalisées aussi bien *in vitro* que sur les animaux de laboratoire ont montré la nécessité d'obtenir le plus rapidement possible une sulfamidémie de 10 à 15 milligrammes pour 100, ce qui représente 1 gramme à 1 gr. 50 pour dix litres de sang ».

En médecine vétérinaire la réalisation immédiate d'une telle concentration sanguine est facile. Grâce à une injection intraveineuse de la quantité voulue de sulfamide, cette quantité étant calculée en fonction de la masse totale du sang soit 1/10e du poids du corps chez le cheval, 1/13e chez le bœuf et le mouton,

1/14e chez le chien, 1/15e chez le chat, 1/16e chez la chèvre. Cependant il ne faut pas perdre de vue le caractère économique de l'art vétérinaire et c'est manquer ce but que guérir un animal quelconque grâce à un traitement sulfamidé dont la valeur dépassera celle de l'animal. Il faut donc recourir à l'injection intraveineuse pour obtenir d'emblée la concentration voulue mais ne pas, par de nouvelles injections intraveineuses (que le propriétaire ne peut faire lui-même), donc de nouveaux frais, augmenter la valeur du traitement. Il faudra donc maintenir la sulfamidémie voulue grâce à des administrations orales répétées du médicament. Et sur la dose à administrer par cette voie nous n'avons que très peu de renseignements.

Nous avons donc voulu, dans ce travail, essayer de fixer la posologie orale d'un dérivé sulfamidé très utilisé en médecine vétérinaire, le thiazomide ou corps 2090 RP. Pour cela nous avons essayé, par tatonnements, de trouver la dose, exprimée en grammes par kg., qui permettait d'obtenir la sulfamidémie optima, donc un effet thérapeutique certain sans craindre ni un échec ni des accidents d'intoxication ou d'intolérance. Nous nous sommes cantonnés au cheval et nos observations, trop peu nombreuses à notre gré nous permettront, après quelques détails sur les propriétés chimiques et pharmacodynamiques du thiazomide ainsi qu'un exposé des différentes méthodes de dosage des sulfamides dans le sang, d'aboutir à une posologie rationnelle de ce dérivé, pour le cheval.

Avant, cependant, d'en arriver à cette deuxième partie nous avons voulu insister sur l'importance que représente pour le clinicien la connaissance de la sulfamidémie. Je sais bien que ces dosages ne sont pas à la portée de tous et qu'ils nécessitent un laboratoire ; c'est possible et encore, les réactifs utilisés sont faciles à trouver, les réactions faciles à réaliser et pour le clinicien qui veut se rendre compte de l'activité de son traitement, point n'est besoin d'une très grande précision. Un œil exercé pourra effectuer les comparaisons si l'on ne dispose pas de cellule photo électrique ni de colorimètre.

De tout ceci il ressort que les sulfamidés sont des médicaments précieux mais qui nécessitent un contrôle au cours de leur emploi, en un mot des médicaments scientifiques que l'on ne devrait jamais utiliser, chaque fois que cela est possible, sans le secours du laboratoire.

Importance de la connaissance de la sulfamidémie.

C'est dans la médecine de l'homme que nous avons trouvé surtout les exemples sur lesquels nous allons nous baser pour prouver la très grande importance de la connaissance de la sulfamidémie. Il est certain qu'en médecine vétérinaire peu d'accidents dus à la sulfamidothérapie ont été signalés, cependant il est probable que l'on a considéré comme des échecs de cette thérapeutique par les sulfamides un grand nombre de cas où, les doses administrées étant trop faibles, on n'est pas parvenu à la concentration sanguine nécessaire et on a créé de plus, ce qui est beaucoup plus grave, des souches de germes sulfamidorésistants contre lesquels alors des doses convenables n'ont plus aucun effet.

Rathery, Bollinger et Ph. Decourt ont particulièrement insisté sur la nécessité de se préoccuper davantage de la sulfamidémie que de l'établissement d'une posologie en rapport avec le kilogramme de poids corporel.

En effet, nous avons vu que les variations de la sulfamidémie peuvent être très grandes suivant les sujets ; il n'est pour cela que de citer l'expérience de Mingle, Miller et collaborateurs où 2 vaches, en parfait état de santé, sensiblement de même poids et ayant absorbé la même dose de sulfanilamide ont vu le taux de ce médicament dans le sang s'élever à plus de 10 mmgr. pour 100 pour la première et ne pas dépasser 6 mmgr. 5 pour 100 pour la seconde. Dans l'expérience de Keeley pour un chien de 5 kg. 9 ayant reçu 1 gr. de sulfamide par kg. soit 5 gr. 9 le taux de la sulfamidémie maxima s'éleva à 18 mmgr. pour 100 au bout de la 4e heure, tandis que, dans le même temps il n'était que de 5 mmgr. 5 pour 100 pour un chien de 6 kg. 200 qui avait reçu dans les mêmes conditions 6 gr. de sulfamide par kg. soit une dose totale de 37 grammes.

Mulder, Van der Zoo, De Joug et Snigman ont montré, chez l'homme que pour 6 grammes de Dagénan par jour, la sulfamidémie pouvait varier de 2 à 13,8 mmgr. pour 100.

Jean Cottet signale le cas d'un malade de 15 ans présentant un syndrome infectieux aigu grave et qui avait été soigné en ville depuis 4 jours par 8 grammes de septoplix et dont la sulfamidémie était de 15 mmgr. pour 100. C'est un exemple de rétention sulfamidée, impossible à prévoir et il était dans ce cas inutile d'augmenter les doses.

A l'appui, le même auteur signale un malade à méningite cérébro-spinale chez lequel il a fallu atteindre 15 grammes par jour de sulfanilamide pour obtenir une sulfamidémie de 10 mmgr. pour 100. Il s'agit ici d'un exemple d'insuffisance sulfamidée dépisté grâce aux dosages sanguins de sulfamide.

On pourrait ainsi multiplier la liste des exemples de ce genre, qui tendent tous à prouver combien est plus utile pour le clinicien la connaissance de la sulfamidémie que la posologie rapportée au poids. D'ailleurs la seconde, normalement, devrait se déduire de la première et c'est parce que le taux de sulfamide dans le sang est trop élevé ou insuffisant qu'on est amené à réduire ou au contraire à augmenter les doses.

Ces exemples sont suffisamment suggestifs par eux-mêmes pour nous dispenser de toute réflexion et en matière de sulfamidothérapie comme ailleurs il faut toujours mettre en avant les deux aphorismes que chaque praticien, qu'il soit médecin de homme ou des animaux, devrait avoir toujours présent à l'esprit.

« Il n'y a pas de maladies il n'y a que des malades » et « Le microbe n'est rien, le terrain est tout ».

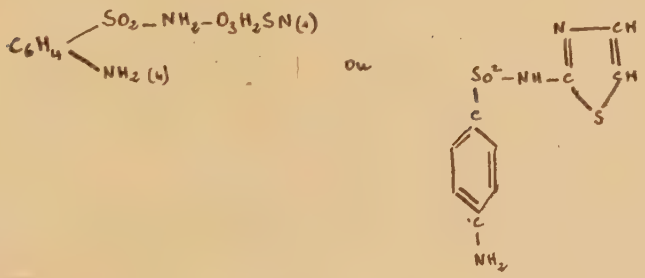
DEUXIÈME PARTIE

LA SULFAMIDÉMIE DU THIAZOMIDE

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE DE LA POSOLOGIE DE CE DÉRIVÉ CHEZ LE CHEVAL

Le thiazomide ou corps 2090 RP

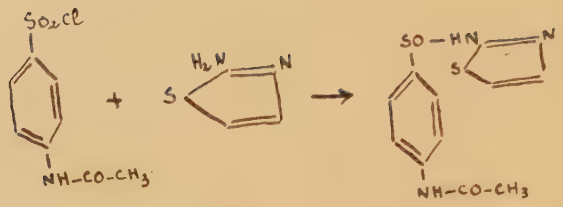
Le thiazomide ou corps 2090 RP est l'α paraaminophényl sulfamidothiazol. Sa formule développée est la suivante :



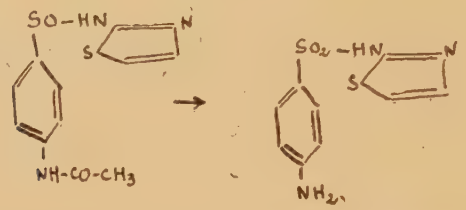
ce qui correspond à un poids moléculaire de 255, 306.

Il est connu en France sous les noms de 2090 RP, 638 M, thiazomide, lysothiazol pur, en Grande-Bretagne et aux Etats-Unis sous le nom de sulfathiazole.

I. — Préparation. — Le 2090 RP est préparé par l'action de l'α aminothiazol en solution pyridinique sur l'acétyl paraaminophénylsulfochlorure.



Le thiazomide est ensuite libéré par hydrolyse.



La liqueur, qui est acide est ensuite neutralisée en utilisant le Rouge Congo comme indicateur coloré et l'on purifie le corps en le recristallisant dans l'alcool.

II. — Propriétés. — Le thiazomide se présente sous l'aspect d'une poudre blanche cristallisée, sans odeur ni saveur, soluble à 0,06 % dans l'eau à 15°. Il est de plus insoluble dans l'éther et le chloroforme mais soluble dans l'acétone.

Le dérivé sodé injectable du sulfathiazol ou soluthiazomide, est très soluble dans l'eau, 20 % à la température ordinaire. Ces solutions sont nettement alcalines puisque la solution à 20 % a un pH égal à 10,3.

Les travaux de Leech et de ses collaborateurs, aux Etats-Unis, prouvent que le 2090 RP peut se présenter sous deux formes cristallisées différentes.

L'une ayant pour point de fusion 172-175°.
L'autre fondant vers 201-203°.

En effet, par neutralisation d'une solution chlorhydrique de sulfathiazol au moyen de soude 2N on recueille des cristaux qui, recristallisés dans l'alcool fondent à 172-1757° et se présentent en lamelles hexagonales minces.

Par neutralisation d'une solution alcaline de sulfathiazol par l'acide chlorhydrique pur, on recueille des cristaux qui, après

recristallisation dans l'alcool fondent à 201-203° et se présentent en plaques épaisses, allongées, plus volumineuses.

Pour M.-B. Gauthier, la forme hexagonale, à point de fusion 172-175° serait une forme instable que le chauffage transforme en la forme stable, à point de fusion 201-203°.

III. — Réactions de coloration. — Comme la plupart des corps sulfamidés, le 2090 RP, traité par l'acide nitreux se transforme en un diazoïque qui, par copulation avec un phénol ou une arylamine donne des composés azoïques colorés. C'est sur cette réaction qu'est basé le principe du dosage colorimétrique des sulfamides.

Si l'on traite le thiazomide en milieu acide, par le nitrite de sodium ou de potassium puis par :

1) La métaphénylène diamine, on obtient une coloration rouge.

2) La diméthyl-α-naphtylamine, on obtient une coloration violette (méthode de dosage colorimétrique des sulfamides de Marshall).

3) Le dichlorhydrate de N-α-naphtyléthylènediamine, on obtient une coloration violette.

4) Le monochlorhydrate de N-α-naphtyldiéthylpropylènediamine, on obtient une coloration violette (méthode de Marshall au réactif IV).

5) Le β naphtol en solution alcaline, on voit se développer une coloration rouge (méthode de Füller).

6) Le thymol en solution alcaline : suivant la concentration sulfamidée, on obtient une coloration qui varie du jaune clair au rouge bichromate (méthode de Paget).

Action de la paradiméthylaminobenzaldéhyde. — On obtient une coloration jaune intense, avec la formation d'un précipité orange aux fortes concentrations. C'est la réaction utilisée dans la méthode de dosage de Werner.

Action de l'hypobromite de sodium. — Il donne une coloration rouge orangé intense et stable.

Action de l'hypochlorite de sodium. — Avec le sulfathiazole, ce corps donne une coloration jaune or.

IV. — Usages et formes pharmaceutiques. — En médecine vétérinaire, le thiazomide est présenté :

En tubes de 20 comprimés à 1 gramme.

Sous forme de soluthiazomide, en flacons de 50 cc. de solution à 20 %, à capuchon de caoutchouc transperçable.

D'une façon très générale, le thiazomide trouve ses indications majeures dans les complications septiques des interventions chirurgicales du part ainsi que dans celles des castrations. C'est ainsi qu'il est systématiquement et heureusement employé à la clinique chirurgicale de l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse, après la castration.

M. Quentin a relaté récemment des résultats très favorables obtenus avec le sulfathiazol dans les affections typhoïdes du cheval. De même M. Dubois et A. Michel ont signalé des résultats intéressants dans le traitement des septicémies des jeunes.

Avec Malfroy et ses collaborateurs, le thiazomide trouve encore de très larges indications, dans l'espèce bovine, pour le traitement des pasteurelloses, broncho-pneumonies, les complications de la fièvre aphteuse, le coryza gangréneux, l'anasarque et la péripneumonie.

Chez le porc, dans le rouget, le 2090 RP a donné des résultats qui ont fait l'objet d'observations récentes de Pierre Lafon.

Chez le chien, M. Dubois et P. Gliubislavitch signalent des succès dans le traitement par le thiazomide des localisations pulmonaires et nerveuses de la maladie de Carré.

Voies d'administration. — Les comprimés de thiazomide sont administrés soit mélangés à la nourriture soit directement à la sonde naso-œsophagienne.

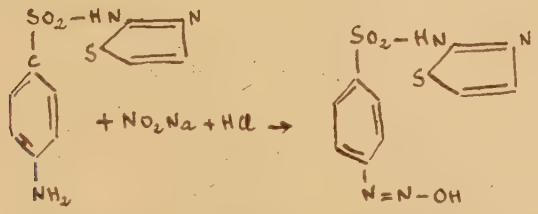
Le soluthiazomide, en raison de l'alcalinité de la solution, ne sera administré que par voie veineuse. Au cas où l'on serait amené à utiliser la voie sous-cutanée, il y aura lieu de diluer la solution dans trois fois son volume d'eau distillée et d'injecter en plusieurs points différents.

Le dosage des sulfamides dans le sang.

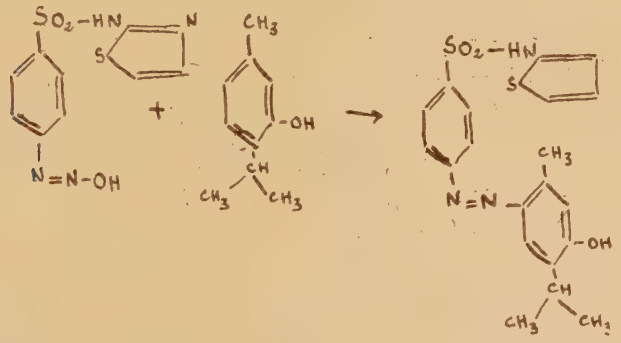
I. — PRINCIPE DE LA MÉTHODE. — Le dosage des sulfamidés dans les liquides biologiques (sang, urine, liquide céphalo-rachidien) repose sur une propriété commune à tous ces dérivés. Possédant en effet un groupement NH_2 libre, soumis à l'action de l'acide nitreux, ces dérivés vont se transformer, par diazoréaction, en un diazoïque qui, copulé avec un phénol ou une arylamine, donne des composés azoïques colorés différemment suivant le corps utilisé dans la copulation. Suivant la concentration en corps sulfamidé, la coloration sera plus ou

moins intense et sera comparée à celle que donne, dans les mêmes conditions, une gamme de solutions titrées de sulfamides.

Exemple. — Traitons, par exemple, le thiazomide, par le nitrite de sodium, en milieu acide. Nous obtenons un diazoïque.



Copulé ensuite avec par exemple le thymol en solution alcaline, ce diazoïque se transforme en un azoïque, de coloration variant du jaune au rouge bichromate suivant la concentration de la solution sulfamidée utilisée.



Remarque. — Certains sulfamidés n'ont pas de fonction NH2 libre et se décomposent dans l'organisme en corps ayant cette fonction libre. Ils sont dosables dans le sang mais la préparation de la gamme étalon ne pourra se faire qu'après hydrolyse.

Notons au passage que la septazine qui n'a pas de fonction amine libre et n'est pas hydrolysable ne peut pas être dosée par cette méthode.

II. — Les différentes méthodes de dosage. — Les méthodes utilisées pour le dosage colorimétrique des sulfamides sont nombreuses et ne diffèrent guère que par l'agent chimique utilisé pour la copulation du diazoïque. Nous n'avons pas l'intention de

les exposer toutes en détail. Nous nous bornerons à les citer et les décrire très brièvement sauf pour la méthode de Marshall qui est la première à avoir été utilisée, en Amérique dès 1937. La méthode de Paget, que nous avons utilisée dans nos expérimentations sera étudiée en détail et fera, dans cette étude, l'objet d'un chapitre spécial.

Méthode de Marshall

1) *Les réactifs nécessaires sont les suivants :*

Acide trichloracétique à 15 %.
Solution à 0,1 % de nitrite de sodium.
Solution à 0,5 % de sulfamate d'ammonium.

Remarquons ici au passage qu'en 1938, E-K. Marshall et Lichtfield préconisèrent, pour diminuer l'action des teintes parasites se développant en même temps que la coloration principale et pour augmenter la stabilité de la réaction :

D'une part l'arrêt de la diazotation après 3 minutes en utilisant une solution de sulfamate d'ammonium destinée à détruire le nitrite de sodium en excès.

D'autre part l'addition d'une solution tampon destinée à fixer l'acidité ionique du milieu à un pH compris entre 1,7 et 1,8.

Solution à 0,05 % de saponine.
Solution à 0,1 % de chlorhydrate de naphtyldiéthylpropylènediamine.
Acide chlorhydrique pur.
Acide chlorhydrique 4N.
Acide chlorhydrique N.
Solution mère de sulfamide à 0,1 %. Cette solution sera diluée au 1/100 au moment de l'emploi de façon à obtenir les solutions étalon à 0,001 %.

2) *Opérations préliminaires.* — Un premier dosage rapide permet de déterminer la dilution à opérer de façon que la concentration en sulfamide soit comprise entre 0,5 mmgr. et 5 mmgr. %.

A 2 cc. de sang total ajouter 30 cc. de solution de saponine. Attendre 5 minutes et compléter à 40 cc. avec l'acide trichloracétique. Agiter, laisser reposer 5 minutes et filtrer.

10 cc. du filtrat serviront à doser la sulfamide libre.

20 cc. du filtrat additionnés de 1 cc. de HCl4N sont traités pendant 1 heure au bain-marie bouillant. Après refroidissement, compléter à 20 cc.

10 cc. de ce liquide serviront à doser la sulfamide totale.

Pour le sérum, on opérera de façon identique mais en remplaçant la solution de saponine par une quantité équivalente d'eau distillée.

3) *Dosage.* — *a*) Préparer une gamme étalon : prendre 10 tubes dans lesquels on mesure des volumes croissants de la solution étalon de sulfamide : 0 cc. 5 dans le premier tube, 1 cc. dans le second en augmentant ainsi de 1/2 cc. en 1/2 cc. jusqu'à 5 cc. Dans chaque tube, ajouter 2 cc. de la solution d'acide trichloracétique à 15 % puis compléter à 10 cc. avec de l'eau distillée.

b) A partir de ce moment, opérer simultanément sur les tubes de la gamme et sur ceux contenant 10 cc. du liquide à titrer.

La diazoréaction s'effectue, à la température ordinaire, en ajoutant 1 cc. de la solution de nitrite de sodium à 0,1 %. Agiter. Après 3 minutes, détruire l'excès de nitrite par 1 cc. de sulfamate d'ammonium à 0,5 %. Agiter de nouveau. De l'azote se dégage. Attendre 3 minutes puis copuler avec 1 cc. de solution à 0,1 % de chlorhydrate de naphtydiéthylpropylènediamine. Il se développe une coloration rose violacée qui atteint son maximum d'intensité après 3 minutes et qui reste stable 5 à 8 heures à l'obscurité.

Comparer ensuite les tubes à titrer avec ceux de la gamme étalon.

4) *Calcul.* — Si on désigne par x le nombre de cm^3 de solution étalon contenus dans le tube de la gamme étalon dont la teinte est la plus voisine et si l'on a pris v cm^3 du liquide à titrer, que l'on ait étendu ces v cc. à 100 cc., la dilution sera $\frac{v}{100}$ et le titre en sulfamide dans 100 cc. de liquide sera :

$$\text{Sulfamide } \% : 10 \frac{x}{v}$$

Méthode de Fuller

Dans la méthode de Fuller, la diazotation est faite grâce à une solution de nitrite de sodium à 1 % et la copulation avec une solution alcaline *b* naphtol à 2,5 %. La défécation du sang est obtenue par une solution de tunsgate de sodium à 10 %. Pour la

forme conjuguée, hydrolyser en mettant au bain-marie bouillant pendant 1/2 heure après avoir ajouté 5 cc. d'acide chlorhydrique au 1/10e.

Méthode de Werner

Elle est basée sur la vive coloration provoquée par l'addition du réactif d'Ehrlich à la paradiméthylaminobenzaldéhyde à une solution diluée de sulfamide.

Méthode de La Porta et Mossini

Cette méthode ne peut s'appliquer qu'au dosage du 693. Le groupement pyridinique de ce sulfamide se combine à l'iodure de bismuth pour donner un précipité que l'on peut doser gravimétriquement.

III. — Méthode de Paget. — C'est la méthode de dosage que nous avons utilisée dans nos expérimentations. Elle mérite donc d'être étudiée ici en détail.

Le principe de cette méthode est le même que celui des autres méthodes de dosage des sulfamides, la copulation étant réalisée au moyen d'une solution alcaline de thymol. La première technique utilisée par Paget (Technique A) est une méthode rapide, servant surtout au dosage de la forme libre.

Technique A. — Dosage de la forme libre. Réactifs nécessaires. — Solution trichloracétique à 20 %.

Solution de nitrite de sodium à 0,10 % (conservation 6 jours).

Solution alcaline de thymol à 1 % de thymol dans la soude N. Cette solution pourra être utilisée pendant 15 jours, à condition d'être conservée en flacon de verre jaune.

Solution de soude N.

Solution de sulfamide à 0,01 %.

Préparation de la gamme d'étalons colorés. — Utiliser 6 tubes à essai aussi rigoureusement calibrés que possible, numéroter chaque tube et y mettre, dans l'ordre indiqué.

Solution sulfamidée à 0,01 %	0 cc. 1	0 cc. 2	0 cc. 3	0 cc. 4	0 cc. 5	0 cc. 6
Eau distillée	7 cc. 9	7 cc. 8	7 cc. 7	7 cc. 6	7 cc. 5	7 cc. 4
Acide trichloracétique à 20 %	1 cc.	1 cc.	1 cc.	1 cc.	1 cc.	1 cc.
Nitrite de sodium à 0,10 %	1 cc.	1 cc.	1 cc.	1 cc.	1 cc.	1 cc.
Agiter 30 secondes. Laisser reposer 3 minutes puis ajouter :						
Solution alcaline de thymol	5 cc.	5 cc.	5 cc.	5 cc.	5 cc.	5 cc.
Tube N°	I	II	III	IV	V	VI
Titre en mmgr. %..	1	2	3	4	5	6

Dosage. — Verser dans un tube à essai de même calibre que les tubes étalons.

0 cc. 5 de sérum ou de plasma. Il faut que la coloration finale se situe dans les limites de la gamme étalon. Un premier dosage rapide permettra de se rendre compte s'il faut augmenter ou diminuer le volume de sérum ou de plasma.

7 cc. 5 d'eau distillée.

1 cc. de la solution d'acide trichloracétique à 20 %. Agiter puis ajouter :

1 cc. de la solution de nitrite de sodium ou de potassium à 0,10 %. Agiter trente secondes. Laisser reposer 3 minutes puis ajouter 5 cc. de la solution alcaline de thymol. Agiter.

La comparaison avec les tubes étalons sera effectuée soit au comparateur, soit au colorimètre du type Dubosq et Baudoin soit, et nous y reviendrons, au moyen d'une électrophotomètre.

Calcul. — Si on désigne par C la concentration sulfamidée par 100 cc.

V le volume de la prise d'essai.

T le titre du tube étalon correspondant, exprimé en mmgr. %

la concentration C sera donnée par l'équation $C = \frac{1}{V} \times T$

Technique B. — Dosage des formes libre et conjuguée. Cette méthode diffère de la précédente par le fait que Paget, après arrêt de la diazotation, détruit l'excès de nitrite de sodium par l'urée.

Réactifs nécessaires. — Réactifs de défécation de Paget et Dupont.

Solution A à 15 % de ferrocyanure de potassium pur anhydre.

Solution B à 11,2 % d'acétate de zinc anhydre.

Solution B' à 17,5 % de sulfate de zinc pur cristallisé.

Acide acétique pur.

Solution d'acide trichloracétique à 20 %.

Solution de nitrite de sodium à 0,10 %.

Solution d'urée à 10 % (conservation de longue durée sur biiodure de mercure).

Solution alcaline de thymol (soude N à 1 % de thymol) (conservation 6 jours en flacon de verre jaune).

Acide chlorhydrique à 10 %.

Lessive de soude au 1/4.

Solution sulfamidée à 0,01 %. Le thiazomide étant très peu soluble dans l'eau (0,06 % à 15 %), on préparera une solution mère de 2090 RP, à 0,10 % dans l'eau distillée acidulée à 2 % de HCl, solution qui sera diluée au moment de l'emploi.

Préparation de la gamme d'étalons colorés. — Prendre 6 tubes à essai rigoureusement calibrés et dans chaque tube numéroté mettre :

Solution sulfamidée..	0 cc. 1	0 cc. 2	0 cc. 3	0 cc. 4	0 cc. 5	0 cc. 6
Eau distillée	5 cc. 9	5 cc. 8	5 cc. 7	5 cc. 6	5 cc. 5	5 cc. 4
Solution d'acide trichloracétique	1 cc.	1 cc.	1 cc.	1 cc.	1 cc.	1 cc.
Solution de nitrite de sodium	1 cc.	1 cc.	1 cc.	1 cc.	1 cc.	1 cc.
Agiter 30 secondes. Laisser reposer 5 minutes. Ajouter :						
Solution d'urée à 10 %	2 cc.	2 cc.	2 cc.	2 cc.	2 cc.	2 cc.
Agiter 30 secondes. Laisser reposer 3 minutes. Ajouter :						
Solution alcaline de thymol	5 cc.	5 cc.	5 cc.	5 cc.	5 cc.	5 cc.
Tube étalon N°	I	II	III	IV	V	VI
Titre en mmgr. %..	1	2	3	4	5	6

Opérations préliminaires. — a) *Défécation trichloracétique.* — Plasma ou sérum 3 cc. + 9 cc. d'eau. Ajouter 3 cc. de solution d'acide trichloracétique. Agiter. Laisser reposer 5 minutes. Filtrer ou centrifuger.

2 cc. 5 de ce filtrat correspondant à 0 cc. 5 de sang total ou de plasma additionnés de 3 cc. 5 d'eau serviront à effectuer le dosage de la forme libre.

5 cc. de ce filtrat additionnés de 2 cc. d'acide chlorhydrique à 10 % dans un tube à essai bouché seront portés au bain-marie bouillant pendant 30 minutes. Après refroidissement et neutralisation par la lessive de soude au 1/4, compléter à 10 cc. avec de l'eau distillée.

4 cc. de ce filtrat hydrolysé et neutralisé seront additionnés

de 2 cc. d'eau. Ce liquide servira à effectuer le dosage de la forme totale.

b) *Défécation ferrocyanozincique en milieu acétique.* — Plasma ou sérum 4 cc + 30 cc. d'eau distillée + 1 cc. de la solution A du réactif de Paget et Dupont. Ajouter, après avoir agité, 0 cc. 03 d'acide acétique. Agiter à nouveau puis ajouter 1 cc. de la solution B ou de la solution B'. Agiter. Compléter à 40 cc. avec de l'eau distillée. Agiter énergiquement. Laisser reposer 5 minutes. Filtrer ou centrifuger.

Pour le sang total. — 4 cc. + 40 cc. d'eau distillée. Agiter et ajouter 2 cc. de solution A. Agiter. Ajouter 0 cc. 03 d'acide acétique. Agiter et ajouter 2 cc. de solution B ou B' puis opérer comme précédemment pour le plasma.

5 cc. de ce filtrat, correspondant à 0 cc. 5 de plasma, de sérum ou de sang total, additionnés de 1 cc. d'eau serviront à effectuer le dosage de la forme libre.

10 cc. de ce filtrat additionnés de 2 cc. 5 d'acide chlorhydrique à 10 %, dans un tube à essai bouché, seront portés au bain-marie bouillant pendant 45 minutes. Après refroidissement et neutralisation par la lessive de soude au 1/4, compléter à 20 cc. avec de l'eau distillée.

6 cc. de ce filtrat hydrolysé et neutralisé serviront au dosage de la forme totale.

c) *Défécation ferrocyanozincique proprement dite.* — Conduire l'opération exactement comme pour la défécation ferrocyanozincique en milieu acétique mais ne pas ajouter d'acide acétique et doubler les doses de solution B ou B'. Agiter aux mêmes temps et effectuer les mêmes dilutions.

Dosage. — Diazoter à la température ordinaire en ajoutant aux divers liquides préparés comme nous venons de l'indiquer :

1 cc. d'acide trichloracétique. Dans le cas de défécation trichloracétique, pour la détermination de la forme libre, n'ajouter que 0 cc. 5 de solution d'acide trichloracétique. Agiter puis ajouter :

1 cc. de solution de nitrite de sodium. Agiter 30 secondes. Laisser reposer 3 minutes puis

2 cc. de solution d'urée. Agiter 30 secondes. Laisser reposer 5 minutes. Ajouter

5 cc. de solution alcaline de thymol. Agiter.

La comparaison colorimétrique avec les tubes de la gamme étalon sera effectuée 5 minutes après l'établissement de la coloration.

CALCUL. — Si C = concentration sulfamidée par 100 cc.
V = volume de la prise d'essai
T = titre de l'étalon correspondant, exprimé en milligrammes

$$\text{dosage de la forme libre : } C = \frac{1}{V} \times T$$

dosage de la forme totale: filtrat trichloracétique: $C = 2{,}5 \times T$

filtrat ferrocyanozincique :

$$C = \frac{10}{3} \times T$$

Pour avoir la concentration en sulfamide conjuguée, il suffira de faire la différence entre les concentrations de la forme totale et de la forme libre.

Nous avons appliqué cette méthode au dosage du 2090 RP dans le plasma sanguin obtenu par centrifugation du sang recueilli sur oxalate de potasse. La diazotation a été effectuée par le nitrite de potassium et nous avons utilisé la défécation trichloracétique. Comme nous l'avons indiqué, la solution sulfamidée nécessaire à la préparation de la gamme étalon a été acidulée à 2 % d'acide chlorhydrique.

REMARQUE. — En principe, cette méthode est applicable dans tous les cas. Cependant si nous nous en rapportons aux travaux de G. Derovaux, certaines restrictions sont à formuler.

Des travaux de Marshall, Proom, Stevens et Hughes, Marshall et Lichtfield, Fuller, Paget, il ressort que la réaction n'est applicable qu'aux sulfamidés dont l'amine liée au noyau cyclique est libre. La coloration jaune orangé obtenue paraît spécifique des sulfamides ; l'aniline, la p-aminoéphédrine, l'α naphtylamine et la benzidine, possédant un noyau cyclique portant une fonction amine primaire donnent une coloration jaune citron tout à fait différente de la coloration jaune orangé obtenue avec les sulfamides. Mais ceci peut être une cause d'erreur.

De plus, plusieurs médicaments peuvent donner naissance à une réaction colorée que l'on attribuerait par erreur aux seuls sulfamides. Parmi ces substances on peut citer : scuroforme, benzocaïne, atoxyl, rivanol, etc...

D'autre part certains médicaments dont la fonction amine se trouve bloquée par un groupement secondaire et qui sont incapables de donner une réaction positive au thymol peuvent, après hydrolyse dans l'organisme, donner partiellement naissance à des dérivés susceptibles de se diazoter. C'est le cas par exemple pour la phénacétine que l'on retrouve dans le plasma et dans l'urine sous forme de phénétidine.

Ces causes d'erreur seront d'ailleurs facilement évitées en substituant aux corps cités d'autres produits dont les propriétés pharmacodynamiques sont voisines.

De plus, et toujours d'après G. Derovaux, l'acide trichloracétique précipite les protéïnes mais le précipité est redisssous en fin de réaction par la solution de soude normale contenant le thymol. L'élimination du précipité par centrifugation ou filtration est donc, pour cet auteur, inutile. En outre cette manipulation introduirait une cause d'erreur considérable, une part importante du dérivé sulfamidé restant adsorbée sur le produit de la défécation trichloracétique.

Quoiqu'il en soit nous avons voulu d'abord nous conformer, dans ce travail, exactement à la méthode prescrite par Paget, en ayant soin que les animaux que nous traitions ne soient soumis à aucune autre médication, de façon à éviter les colorations provenant de ces corps et qui se superposent à celle propre aux sulfamides.

De toutes façons il nous fallait effectuer une comparaison entre les solutions à étudier et les tubes de la gamme étalon. Ne disposant pas d'électrophotomètre, nous avions pensé pouvoir effectuer les comparaisons au moyen d'une cellule photo-électrique mais les variations du courant, imprévues, faussaient les lectures et nous avons été obligé d'utiliser le colorimètre de Dubosq et Audoin.

Nos premières observations ont été effectuées par la méthode de Paget mais les lectures sont très difficiles au colorimètre, justement parce que les teintes de 2 tubes consécutifs, dont la concentration diffère de 1 milligramme pour 100 cc. sont très voisines. Aussi avons-nous cherché une méthode qui soit plus sensible, du moins par le 2090 RP, que la méthode de Paget.

La méthode que nous avons utilisée est basée sur le principe général de dosage des dérivés organo-soufrés. Nous effectuons la diazotation par NOOH produit par le nitrite de potassium en présence d'acide trichloracétique et nous copulons ensuite par

l'acide amino-naphtol disulfonique, en solution à 1 pour 200 dans la soude normale. La coloration obtenue, constante, varie du jaune plus ou moins foncé au rouge orangé. La solution d'acide amino-naphtol disulfonique est noirâtre mais ne gêne nullement l'établissement de la coloration due au thiazomide. Pour avoir davantage de précision, nous avons essayé, en nous inspirant de la méthode de Paget, d'utiliser l'urée pour arrêter la diazotation au bout d'un temps déterminé, le même pour les tubes étalons et les essais. Mais nous avons alors obtenu une teinte rosée qui se superposait à la teinte propre due au sulfamide et diminuait la différence de coloration séparant 2 tubes consécutifs. Nous avons donc arrêté la diazotation après trois minutes, aussi exactement que possible et avons copulé immédiatement avec l'acide amino-naphtol disulfonique.

Les dosages ont été effectués sur le sang total, préalablement défégué de la façon suivante :

Sang recueilli sur 1 cristal d'oxalate de K.....	3 cc.
Eau distillée	9 cc.
Acide trichloracétique	3 cc.

Après filtration, nous utilisons 2 cc. 5 du filtrat, additionnés de 3 cc. 5 d'eau distillée pour effectuer le dosage et nous préparons en même temps la gamme étalon.

Technique de la méthode. — Nous utilisons les réactifs suivants :

Solution d'acide trichloracétique à 20 %.
Solution de nitrite de potassium à 0,1 %.
Solution d'acide amino-naphtol disulfonique à 1 p. 200 dans la soude normale.
Solution de thiazomide à 0,01 %.

Préparation de la gamme étalon. — Nous disposons de 10 tubes à essai de calibre égal dans lesquels nous plaçons, dans l'ordre indiqué et en respectant le temps de 3 minutes pour la diazotation. Les solutions indiquées dans le tableau qui suit.

Dosage. — Le sang total est défégué et filtré comme nous l'avons indiqué. 2 cc. 5 du filtrat, qui correspondent à 0 cc. 5 de sang total, sont additionnés de 3 cc. 5 d'eau distillée puis de 0 cc. 5 d'acide trichloracétique. L'on ajoute ensuite le nitrite et

Solution de thiazomide à 0,01 %	0 cc. 1	0 cc. 2	0 cc. 3	0 cc. 4	0 cc. 5	0 cc. 6	0 cc. 7	0 cc. 8	0 cc. 9	1 cc.
Eau distillée	5 cc. 9	5 cc. 8	5 cc. 7	5 cc. 6	5 cc. 5	5 cc. 4	5 cc. 3	5 cc. 2	5 cc. 1	5 cc.
Acide trichloracétique à 20 %	1 cc.	1 cc.	1 cc.	1 cc.	1 cc.	1 cc.	1 cc.	1 cc.	1 cc.	1 cc.
Nitrite de potassium à 0,1 %	1 cc.	1 cc.	1 cc.	1 cc.	1 cc.	1 cc.	1 cc.	1 cc.	1 cc.	1 cc.
Agiter 30 secondes. Laisser reposer TROIS minutes puis ajouter :										
Acide aminonaphtol disulfonique à 1 pour 200 dans la soude N	0 cc. 5	0 cc. 5	0 cc. 5	0 cc. 5	0 cc. 5	0 cc. 5	0 cc. 5	0 cc. 5	0 cc. 5	0 cc. 5
Tube étalon N°	I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII	IX	X
Concentration en mmgr. pour 100 cc. de sang....	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10

l'acide amino-naphtol disulfonique, comme dans la préparation des étalons.

Cette méthode se complète par un calcul analogue à celui qui termine la méthode de Paget. Si la solution à étudier se rapproche du tube étalon de concentration T, avec 1 volume V pour la prise d'essai, la concentration au moment considéré serait

$$C = T \times \frac{1}{V}$$

Il est préférable de préparer en même temps la gamme étalon et les échantillons à doser de façon à effectuer les lectures de 10 à 20 minutes après l'établissement de la coloration.

Il nous est pas possible de terminer cette étude sur les méthodes de dosage des dérivés sulfamidés dans les liquides biologiques en général et le sang en particulier sans dire quelques mots de la méthode de choix, certainement de loin la plus précise et que nous n'avons pu utiliser, faute de posséder l'appareillage nécessaire : le dosage photométrique des sulfamides.

IV. — Dosage photométrique des sulfamides. — Cette méthode ne diffère des précédentes que par les moyens de lecture des colorations qui sont comparées à l'électrophotomètre. Je ne pense pas qu'il soit utile de revenir sur la description de cet appareil, très connu de tous et dont sont pourvus tous les laboratoires modernes.

Nous nous bornerons à rapporter les conclusions des travaux de J.-A. Fasciaux (Thèse de Doctorat en Pharmacie, Lille, 1943). Pour cet auteur il y a lieu d'effectuer certaines corrections dues à l'emploi de solutions pouvant influer sur la coloration propre à l'azoïque, de tenir compte du facteur thermique. Pour ce qui est de la stabilité de la coloration (Thèse Fasciaux, page 162) « Elle évolue pendant les 3 premières minutes et reste pratiquement inchangée, pour le 2090 RP, pendant les 36 heures qui suivent la copulation thymolée (méthode Paget). A ce moment il survient une légère intensification de la coloration qui reste stable jusqu'au 6e jour pour augmenter progressivement les jours qui suivent. L'exposition à la lumière accélère cette évolution ».

En résumé et toujours d'après J.-A. Fasciaux, pour avoir, dans le dosage électrophotométrique des sulfamides, des résultats aussi précis que possible il faut :

1°) Utiliser la dilution la plus grande possible du liquide à analyser.

2°) Réaliser la diazotation et la copulation dans des conditions de durée et de température bien définies; durée de la diazotation : 3 minutes.

Lecture après copulation entre la cinquième et la vingtième minute qui suit l'addition du réactif.

Température : 15° + ou — 2°.

Il ne faut pas d'ailleurs demander une précision trop grande à ces dosages car Fasciaux, qui a étudié comparativement les méthodes de Marshall et de Paget conclut à la valeur discutable de ces dosages qui ne donnent guère qu'une approximation de 7,5 % environ.

OBSERVATIONS PERSONNELLES

Ces observations sont trop peu nombreuses à notre gré et nous n'avons pas la prétention d'en tirer une loi générale. Cependant dans les trois cas que nous relatons, les résultats sont sensiblement concordants ce qui nous incite à penser qu'avec le thiazomide, le comportement du cheval doit être identique à ce que nous trouvons.

Observation I. — Cheval, 390 kg. Nous administrons, mélangé à du son frisé, 0 gr. 1 de poudre de thiazomide pure par kg., soit 39 grammes. L'administration est faite à 8 heures du matin et les dosages dans le sang, effectués, au colorimètre, suivant la technique du Professeur Paget. Les prises de sang sont effectuées une heure après l'administration et toutes les heures jusqu'à 16 heures et la dernière prise a lieu à 18 h. 30. Nous obtenons les résultats suivants :

9 heures	15 mmgr. 24	13 heures	5 mmgr. 25
10 heures	7 mmgr. 2	14 heures	5 mmgr. 09
11 heures	8 mmgr. 07	15 heures	3 mmgr. 4
12 heures	9 mmgr. 3	16 heures	1 mmgr. 3

18 heures 30 ..... 0 mmgr. 62

Ceci est représenté dans le graphique suivant.

La sulfamidémie maxima est obtenue 1 heure après l'administration, peut-être même avant puis diminue très rapidement dans l'heure suivante pour croître légèrement puis baisser régulièrement jusqu'à la 8e heure où elle est égale à 1 mmgr. 3 10 heures 1/2 après l'administration, il ne reste pour ainsi dire plus de thiazomide dans le sang.

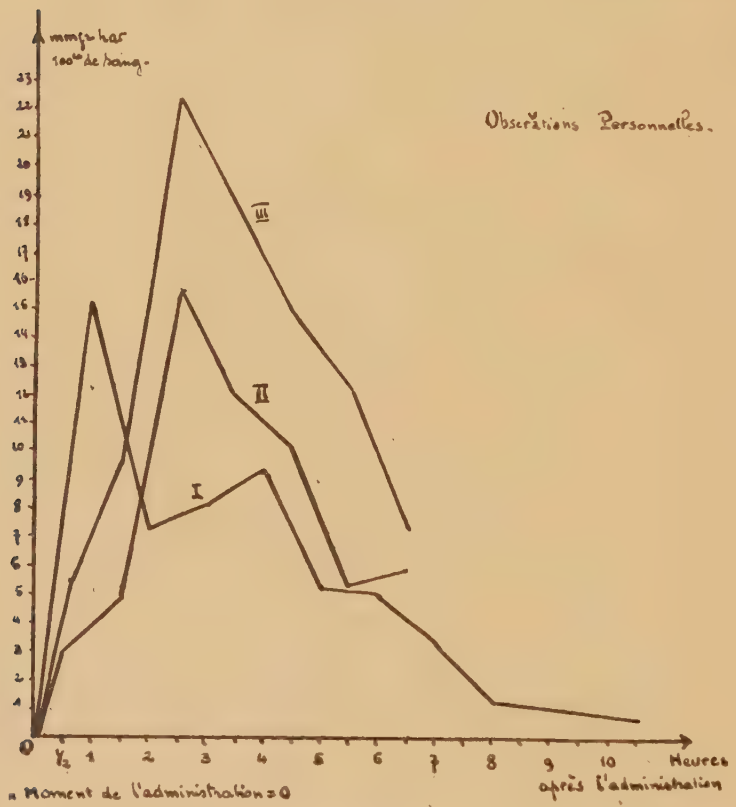
Observation II. — Cheval, 600 kg. La dose administrée est la même, 10 grammes par 100 kg. de poids vif, que dans l'Observation I. Les dosages sont aussi effectués au colorimètre et suivant la méthode du Professeur Paget. La première prise de sang a lieu une demi heure après l'administration, les autres toutes les

heures jusqu'à la 7e heure. Nous obtenons les résultats ci-dessous (courbe N° II).

9 h. 30 : administration

10 heures	3 mmgr.	14 heures	10 mmgr. 2
11 heures	5 mmgr.	15 heures	5 mmgr. 2
12 heures	15 mmgr. 75	16 heures	5 mmgr. 8
13 heures	12 mmgr.		

Ici, le maximum, en mmgr. pour 100 cc. de sang n'est obtenu



que 2 heures 1/2 après l'administration, la courbe croissant brusquement de la 2e à la 3e heure. Puis les valeurs du sulfamide retrouvé dans le sang décroissent ensuite régulièrement jusqu'à la 7e heure où on trouve une sulfamidémie encore égale à 5 mmgr. 8 pour 100 cc. Nous n'avons pu, malheureusement, continuer à prélever des échantillons de sang sur le cheval.

Dans notre Observation II, les résultats sont sensiblement analogues à ceux de l'Observation I, à ceci près que le maximum est plus rapidement atteint dans I que dans II, ceci probablement dû à ce que le cheval I était à jeun depuis la veille au soir tandis que le cheval II avait mangé sa ration quand nous lui avons administré le thiazomide. D'où peut-être l'importance de laisser à jeun un malade quand on veut obtenir rapidement une sulfamidémie importante.

Observation III. — Jument bai brun, 500 kg. On lui administre 20 gr. par 100 kg. de poudre de thiazomide pure, soit au total 100 gr. à 8 h. 30. Les dosages sont effectués au colorimètre, suivant notre méthode personnelle. Le premier échantillon de sang est prélevé 3/4 d'heure après l'administration, soit à 9 h. 15, le 2e à 10 h. et ainsi de suite d'heure en heure jusqu'à 15 heures. Nous n'avons pu pousser plus loin nos investigations car ce cheval était un cheval de l'armée et nos prises de sang ont été faites au quartier donc, relativement loin du laboratoire.

Les résultats sont les suivants (courbe N° III).

8 h. 30 : administration

9 h. 15	5 mmgr. 6	13 heures	15 mmgr.
10 heures	9 mmgr. 8	14 heures	12 mmgr. 2
11 heures	22 mmgr. 3	15 heures	7 mmgr. 1

Les résultats, ici et quoique la dose rapportée au kg. en soit double, se rapprochent sensiblement de ceux de l'Observation N° II, la sulfamidémie maxima étant obtenue 2 h. 30 après l'administration après une brusque élévation de la courbe entre la 2e et la 3e heure ; la sulfamidémie baisse ensuite graduellement jusqu'à la 7e heure et continue probablement de baisser au delà.

CONCLUSIONS

Nos conclusions seront de deux ordres :

1° D'UN POINT DE VUE TOUT A FAIT GÉNÉRAL. — La connaissance de la sulfamidémie joue un rôle de la plus haute importance dans la conduite de tout traitement sulfamidé en permettant d'ajuster convenablement les doses et en évitant soit les accidents d'intolérance ou d'intoxication, soit les soi-disant échecs de la sulfamidothérapie. Nous nous sommes suffisamment étendus sur ce sujet pour nous permettre de ne pas insister. Néanmoins, nous pouvons conclure :

a) Quelle que soit la voie utilisée, les sulfamides passent rapidement dans le sang pour être distribués à tout l'organisme puisqu'on les retrouve en moyenne 1 h. 1/2 à 2 heures après l'administration par la voie buccale, voie qui est la plus fréquemment utilisée.

b) Les sulfamides sont, dans le sang, sous deux formes : une forme libre, mise directement en évidence par dosage colorimétrique et une forme conjuguée mise en évidence par le même procédé, mais après hydrolyse (dérivés glycuroniques et surtout acétylés). On a mis ainsi en évidence un coefficient sulfamidémique ou coefficient de conjugaison $= \frac{\text{sulfamides libres}}{\text{sulfamides conjugués}}$, variable avec de nombreux facteurs : époque du traitement, sulfamide utilisé, alcalinisation, etc...

c) Dans le sang, les sulfamides se fixent à la fois sur le plasma et sur les globules, en proportions variables avec le dérivé utilisé. Il ne faut pas oublier de plus que, suivant les conditions de concentrations, les sulfamides peuvent passer du plasma dans les globules et réciproquement.

Pour la *sulfanilamide :*

Forme totale { 32 à 49 % dans le plasma.
50 à 68 % dans les globules.

Forme libre : même taux dans le plasma et les globules.

Sulfapyridine :

Forme totale { 57 à 83 % dans le plasma.
17 à 43 % dans les globules.

Forme libre { 50 à 76 % dans le plasma.
24 à 50 % dans les globules.

Sulfathiazole :

Forme libre { 63 à 88 % dans le plasma.
12 à 37 % dans les globules.

Forme totale { 70 à 91 % dans le plasma.
9 à 30 % dans les globules.

d) La présence des sulfamides dans le sang peut en modifier plus ou moins la composition : diminution sensible du nombre des globules, polyglobulie réactionnelle, diminution du nombre des leucocytes, augmentation du pourcentage des moyens mononucléaires.

e) Contrairement à ce que l'on croyait jusqu'alors, les dérivés sulfamidés paraissent se fixer électivement sur certains tissus. C'est ainsi que l'on a démontré que les dérivés organo-soufrés étaient fixés électivement au niveau de la moelle sternale d'où ils sont débloqués grâce à une injection de Rouge Congo ce qui élève d'autant la sulfamidémie. D'où la très importante notion de

$$\text{bilan sulfamidé} = \frac{\text{sulfamide administré}}{\text{sulfamide retrouvé dans les urines}}.$$

2° Pour le thiazomide, cas particulier qui nous intéresse, et chez le cheval. — *Posologie.* — On peut se baser sur un minimum de 0 gr. 10 par kg. soit 10 gr. par 100 kg. de poids vif, ceci pour l'administration par voie buccale. La sulfamidémie maxima est atteinte en général dans les 2 à 3 heures qui suivent l'administration orale et l'on est sûr de trouver des traces du médicament moins de 1/2 heure après la prise.

La sulfamidémie maxima est rapidement atteinte et cette posologie de 10 gr. par 100 kg. la place aux environs de 15 mmgr.

par 100c c. de sang, ce qui est l'optimum efficace du point de vue thérapeutique.

L'élimination du thiazomide est très rapide puisque, 10 heures environ après l'administration, la quantité qu'on en retrouve dans le sang du cheval est pratiquement infime. Ceci peut être d'un grand secours dans la conduite du traitement. La voie intraveineuse permet en effet d'obtenir immédiatement la sulfamidémie voulue mais, selon toute vraisemblance, l'élimination, déjà rapide par voie orale, doit être encore plus rapide par cette voie.

Pour le praticien, le traitement devrait donc être conduit de la façon suivante, compte tenu des principes majeurs de tout traitement sulfamidé :

Intervention précoce, à dose massive, peu prolongée et sans oublier la médication adjuvante car les sulfamidés ne sont que bactériostatiques :

Injection intraveineuse de soluthiazomide en quantité variable avec le poids du cheval donc sa quantité de sang et la quantité de produit que renferme la solution. Si l'on compte que, de 5 à 8 heures plus tard la sulfamidémie aura fortement baissé et sera devenue inférieure à la limite efficace, il sera utile et même nécessaire, pour la ramener à la normale, de *continuer le traitement par la voie buccale* ; 10 gr. par 100 kg. de poids vif toutes les 8-10 heures, pourront, pendant deux jours, maintenir la sulfamidémie thérapeutique optima. Le 3^{e} jour on se contentera de 0 gr. 07 par kg. et le 4^{e} jour de 0 gr. 05 par kg. Le traitement sera cessé le 5^{e} jour mais la médication adjuvante qu'on aura eu soin d'établir simultanément pourra cependant être poursuivie pendant quelques jours.

Exemple. — Soit un cheval, pesant approximativement 500 kg. et atteint d'un syndrôme infectieux quelconque, de nature gourmeuse par exemple. Le traitement par les sulfamidés sera institué comme suit :

— Injection intraveineuse de 75 grammes de thiazomide sous forme de soluthiazomide ; en effet la quantité de sang, chez le cheval, représente 1/10^{e} du poids du corps soit 50 l. et comme nous voulons obtenir une sulfamidémie de 15 mmgr. par 100 cc. soit 1 gr. 5 par litre, d'emblée, il faut injecter 50 $\times$ 1,5 = 75 gr. de thiazomide ce qui, la solution étant à 20 %, représente 350 cc. de soluthiazomide.

— 8 heures après cette administration et toutes les 8 heures

jusqu'à 48 heures après l'injection intraveineuse, faire absorber, par voie buccale, 10 gr. de thiazomide pour 100 kg. soit 50 gr. ce qui représente 300 gr. en 6 prises.

— Ne donner ensuite, le 3e jour que 70 grammes dans la journée, 35 grammes chaque fois à 8-10 heures d'intervalle.

— Le 4e jour, donner, toujours en 2 fois à 8-10 heures d'intervalle, 50 grammes. S'il s'agit par exemple d'une bronchite ou pneumonie gourmeuse, il est bien entendu que le traitement adjuvant tel que synapisme, fumigations, sirop pectoral, reste indiqué.

Notre cheval aura donc absorbé en 4 jours, 75 + 300 + 70 + 50 = 495 gr. de thiazomide. Cette dose paraît peut être énorme mais elle est indispensable pour obtenir la sulfamidémie convenable, éviter un soi-disant échec de la sulfamidothérapie et surtout ne pas risquer de créer des souches de germes sulfamido-résistants.

Ici cependant nous nous heurtons à un gros écueil : le praticien doit toujours se souvenir qu'il poursuit un but économique et soigne un capital bien plus qu'un malade. Or ce traitement tel que nous venons de le préconiser paraît excessivement cher. Nous ajouterons cependant, sans plus de commentaires, qu'il ne représente pourtant qu'une toute petite fraction de la valeur actuelle d'un cheval.

En somme et pour nous résumer, le thiazomide ne peut et ne doit être employé qu'aux doses que nous venons d'indiquer si l'on veut compter sur un résultat à peu près certain en l'utilisant. Cependant n'oublions jamais la grande importance de l'individualité dans le comportement des organismes vis-à-vis des dérivés sulfamidés. Cette posologie que nous venons d'indiquer ne doit servir que de fil directeur, les dosages de la sulfamidémie, chaque fois qu'ils sont possibles, venant contrôler et au besoin corriger la posologie utilisée.

VU : *le Professeur de l'Ecole Vétérinaire rapporteur :*
E. DARRASPEN.

VU : *le Directeur de l'Ecole Vétérinaire :*
PONS.

VU : *le Président de la Thèse :*
TAPIE.

VU : *le Doyen :*
CALVET.

N° 28

VU ET PERMIS D'IMPRIMER :
Toulouse, le 10 Janvier 1947.
Le Recteur, Président du Conseil de l'Université :
DOTTIN.

BIBLIOGRAPHIE

ALLINNE (Mlle). — La circulation des produits sulfamidés chez l'homme. — *Ann. Pharm. Fr.* IV, N° 1, 1946, pp. 56-72.

ANDERSEN (A.-H.), SIMESEN (M.-H.) (Copenhague). — Ueber den Uebergau vom Sulfathiazol, Sulfapyridine und Sulfaméthylthiazol von der Mutter zum Fötus. — *Arch. Exp. Path. Pharmak.* 1942, 199, N° 5, 521-7.

ANDERSEN (A.-H.), MOLLER (K.-O.), SIMESEN (M.-H.) (Copenhague.. — Ueber die Zustandform von Sulfathiazol im Blut, Urin und in der Cerebrospinalflüssigkeit. — *Arch. Exp. Path. Pharmak.* 1942, 199, N° 5, 528-35.

BERTIN, HURIEZ, BIZERTÉ. — La gamme des sulfamides. — *Presse Médicale,* 17 avril 1943.

BLUME (W.), VOGEL (W.) (Grasz). — Vergleichende Untersuchungen über den Resorptionsverlauf des Cibazols nach intramuskulärer und rectaler Application. — *Arch. Exp. Path. Pharmak.* 1943, 202, 617-26.

BOLLINGER et DECOURT. — *Marseille Médical.* — 1er octobre 1941.

CHABROL, COTTET, SALLET. — *C. R. Soc. Biol.,* 1939, 131, pp. 489-491.

CHURG (J.), LEHR (D.). — A micro-test for sulfanilamide and its derivatives in Blood. — *Am. J. Méd. Sci.* Novembre, 1941, 202, 687-91.

COTTET (J.), CASTETS (J.). — La teneur des humeurs en sulfamides. — *Presse Médicale,* 5 sept. 1942, 50, 554-5.

DARROU. — Thérapeutique sulfamidée. Ses principales étapes ; son bilan actuel. — *Bulletin Soc. Vét. Prat.* 1941, pages 41-49-59-60.

DEROVAUX (G.) (Liège). — Le dosage photométrique des sulfamides. — *Arch. Int. Pharmacodyn.* Sept. 1942, 68, 35-48.

DESCAZEAUX (J.), COURTADE (R.) et ROCQ. — *Bull. Académie Vét.* 1939, 12, 307.

DEUTSCH (E.) — Uber die Bestimmung, Verteilung und Auscheidung des Albucid beim Menschen. — *Schweiz. Méd. Wschr.* 20 juin 1942, 72, 676-6.

Durel (P.), Halpern (B.-N.), Dubost (P.) et Mlle Allinne. — *Presse Médicale,* 1939, 47, 920.

Fabre. — *Journal de Pharmacie et de Chimie,* 1939, t. XXIX, pp. 210 et 252.

Fabre (R.), Hagopian (J.). — *Ann. Pharm. Fr.* Juillet-août 1944, 2, 126-8.

Fasciaux (J.-A.). — Les sulfamides. Etude chimique, biochimique, pharmacodynamique. — *Thèse Doctorat en Pharmacie.* Lille, 1943.

Fiessinger (N.). — Diagnostics biologiques.

Florin (R.-E.), Silverstein (R.-M.). — Sulfonamide détermination in blood using xylenesulfonic acid as a proteïn precipitant. — *J. Lab. Clin. Méd.* Août 1944, 29, 879-80.

Frisk (A.-R.) (Hop. Erik Stockholm). — Blood concentration, acetylation and urinary excretion of sulfapyridine and sulfathiazole after various sulfapyridine and sulfathiazoles derivatives administered by different routes. — *Acta Medica Scandinavica.* 17 fév. 1941, N° 3, 369-402.

The renal clearance of various sulfanilamide derivatives and the distribution of free and conjugated compound between corpuscles and plasma in man. — *Acta Medica Scandinavica.* 17 février 1941, 106, 404-16.

Gardner (J.-A.), Dunn (R.). — Notes on the estimation of the membres of the sulfanilamide groupe with special reference to sulfathiazole. Biochem. J. 1941, 35. N°s 10-11, 1231-4.

Gauthier (B.). — *Ann. Pharm. Fr.* Juillet, 1943, 1, 92-3.

Gentil-Becoz. — Observations cliniques sur l'utilisation des médicaments sulfamidés en thérapeutique vétérinaire. - *Thèse Doctorat Vétérinaire,* Lyon, 1942.

Hagopian (J.). — Sur le sort des sulfamides dans les organes. — *Ann. Pharm. Fr.* Sept.-déc., 1944.

Hawking (F.). — *British Med. Journal.* N° 4.397, 14 avril 1945, p. 505-509.

Heinemann (M.) (U. Yale). — Distribution of sulfonamide compounds between cells and serum of human blood. — *J. Clin. Invest.* Janvier, 1943, 22, 29-32.

Katzenellenbogen (S.), Cruvant (B.-A.), Silverberg (C.) (Washington). — The distribution of sulfanilamide between blood and cerebrospinalfluid with special reference to intraspinal treatment. — *Am. J. Med. Sci.* Mai, 1941, 201, 724-9.

Keeley (J.-A.) (U. Louisiana). — Intraperitoneal administration of sulfanilamide, concentration in peripheral blood in dogs. — *Proc. Soc. Exp. Biol. N. Y.* Mars, 1941, 46, 458-62.

KEILIN et MANN. — Nature. 1940, 146-64.

KIMMING (I.), VESELMANN (H.) (Kiel). — Die Bindungsverhältnisse zwischen Blutesweisskörpern und Sulfonamiden. — *Arch. Derm. Syph. Wien.* 1941, 182, 421-7.

KLEIN (L.-A.), SCHEIDY (S.-F.), KLECKNER (A.-L.) et CARIGE (A.-H. Jr). — *U. Penn. Bull. Vet. Ext. Quart.* 1938, 38-10.

LESPAGNOL. — Pharmacie chimique.

LICHTFIELD (J.-T.). — *J. Parm. Exp. Ther.* 1939, 67-212.

LOEPER (M.) (sous la direction de). — Sulfamidothérapie.

MARCENAC. — *Bulletin Soc. Vét. Prat.* 1941, page 21.

MILLER (W.-T.), MINGLE (E.-K.), MURDOCK (F.-M.) et HEISHMANN (J.-O.). — The concentration of sulfanilamide in the blood and milk of cattle and its effect on Brucella abortus and streptococcal of the bovine udder. — *Journal Amer. Veter. Med. Assoc.*, mars, 1939.

MORRIS (C.-J.-O.) (London Hospital). — The determination of sulfanilamide and its derivatives. — *Biochem J.*, 1945, 35, N°s 8, 9, 952-9.

NAWSON (C.-A.) (Reading). — A note of the estimation of the sulfonamide drugs by the method of Werner. — *Biochem J.* 1942, 36, N°s 10, 12, 847-7.

NICOLAÏDIS (J.). — Les sulfamides. Leur action sur le sang. — *Thèse Doctorat en Médecine*, Paris, 1938.

PAGET (M.). — Le dosage des corps du type sulfanilamide libres ou coujugués dans les liquides biologiques. — *Trav. des Membres Soc. Chimi. Biol.* Janvier-mars, 1941.
— *Bulletin Pharm. du Sud-Est.* 3e et 4e trimestre, 1940.
— *Bulletin Soc. Chim. Bio.* 1940, 22, 331-333.
— *Annales de Biologie Clinique.* 1re année, N° 6, juin, 1943.

PARENT. — *Bulletin Société Vétérinaire Pratique.* 1941, 22.

PETERS (J.-T.) (Louisiane State U.). — Easy and acurate method for determination of blood sulfonamides form one drop of blood from the finger. — *Tip. J. Am. Med. Assoc.* 1er janvier 1944, 124, 31-3.

PIERRE (M.) et GODFRAIN (J.-C.). — A propos de la sulfamidothérapie. — *Revue de Médecine Vétérinaire Lyon et Toulouse.* Sept-oct. 1944.

POIRIER-COUTANSAIS (A.). — Contribution à l'étude du phénomène de blocage au cours des traitements sulfamidés. — *Thèse Doctorat en Médecine.* Montpellier, 1941.

QUENTIN. — *Bulletin Soc. Vét. Prat.* 1941, p. 162.

RISER (M.), VALDIGUIÉ (P.). — *C. R. Soc. Biol.* 1939, 130, p. 619-621, p. 1.173-1.175.

Riser, Paget, Valdiguié. — *Trav. des Memb. Soc. Chimie Biol.* Avril-juin 1942, 24, 1.179-85.

Servanton (F.). — Simplification de la technique de Marshall pour le dosage des sulfamides. — *Bull. Trav. Soc. Pharm.* Bordeaux, 1943, 81. N° 1, 16-20.

Seyot (L.-J.-P.). — La cataphorèse des sulfamides. — *Thèse Doctorat en Médecine.* Nancy, 1945.

Schaeffer (W.). — Zur Wirkungsweise und Dosierung der Sulfonamide. — *Med. Klin.* 12 février 1943, 39, 122-3.

Schula (M.). — Ueber die Bestimmung, Verteilung, Ausscheidung verschiedener Sulfonamiden beim Menschen. — *Z. Klin. Med.* 1943, 142. N° 2-3, 221-66.

Tsuchiya (F.) Kawamura (T.) (Tokio). — Die Bestimmung von Sulfonamidverbindungen. Ihre Methoden und Ergebnisse Arch. Derm. — *Syph. Wien.* 1941, 182, 598-612.

Verge et Vuillaume (R.). — *Revue de Pathologie Comparée et Hygiène.* 1943, 319-333.

Woyahn (H.). — Quantitative Bestimmung der Sulfonamide. — *Arch. Pharm. Berl.* 15 mars 1943, 281, 124-40.

Woods. — *Brit. Journ. of Exp. Path.* 1940, p. 74.

TABLE DES MATIÈRES

		PAGES
INTRODUCTION		1
Ire PARTIE. —	*Sulfamides et sulfamidémie. — Importance de la sulfamidémie.*	
	Absorption	3
	Sort des sulfamides dans le sang	18
	Modifications du sang et accidents sanguins dus aux sulfamides	21
	Fixation tissulaire. — Notion de bilan sulfamidé	24
	Elimination	27
	Mode d'action des sulfamides. — Détermination d'une sulfamidémie rationnelle	29
	Conclusion de la Ire Partie : Importance de la sulfamidémie	35
IIe PARTIE. —	*La sulfamidémie du Thiazomide. — Contribution à l'étude de la posologie de ce dérivé chez le cheval.*	
	Le corps 2090 RP ou Thiazomide	37
	Le dosage des sulfamides dans le sang	40
	Observations personnelles	55
CONCLUSIONS		59
BIBLIOGRAPHIE		65

IMPRIMERIE CAENNAISE, 16, rue Froide — CAEN